

Кафедра: фармакологии

ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА

**Выполнила: доц. Ким Ирина Ивановна
Фармацевтический факультет**

2013 г

План:

- Классификация противопроtoзойных средств
- Цикл развития возбудителя малярии. Средства, применяемые для профилактики и лечения малярии
- Средства, применяемые при лечении амебиаза
- Средства, применяемые при лечении трихомонадоза
- Средства, применяемые при лечении токсоплазмоза
- Средства, применяемые при лечении лейшманиозов
- Основная характеристика средств, побочные эффекты

ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА

**лекарственные средства,
подавляющие
жизнедеятельность простейших**

КЛАССИФИКАЦИЯ

1	Средства, применяемые для профилактики и лечения малярии	<i>Хингамин (Хлорохин) Примахин Хлоридин Хинин Сульфаниламиды и сульфоны Мефлохин</i>
2	Средства, применяемые при лечении амебиаза	<i>Метронидазол Хингамин Эметина гидрохлорид Тетрациклины Хиниофон</i>
3	Средства, применяемые при лечении лямблиоза	<i>Метронидазол Фуразолидон Акрихин</i>

КЛАССИФИКАЦИЯ

4.	Средства, применяемые при лечении трихомонадоза	<i>Метронидазол Тинидазол Фуразолидон Трихомонацид</i>
5.	Средства, применяемые при лечении токсоплазмоза	<i>Хлоридин Сульфадимезин</i>
6.	Средства, применяемые при лечении балантидиаза	<i>Тетрациклины Мономицин Хиниофон</i>
7.	Средства, применяемые при лечении лейшманиозов	<i>Солюсурьмин Натрия стибоглюконат Метронидазол</i>

Малярия

- острая протозойная инфекция
- вызываемая малярийными плазмодиями
- характеризующаяся:
 - циклическим рецидивирующим течением
 - со сменой острых лихорадочных приступов и межприступных состояний
 - гепатоспленомегалией и анемией
- Малярией страдает около 300 миллионов человек по всему миру

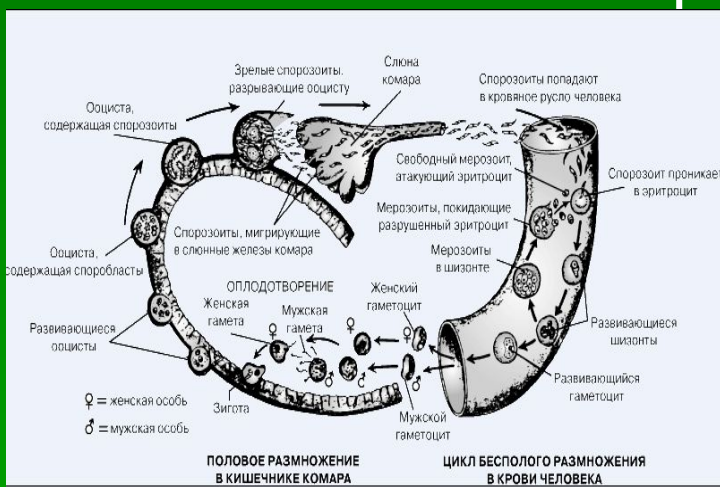


**Возбудители
ли
малярии**

**Pl. Vivax
и Pl. Ovale
3-х
дневная**

**P. Falciparum
тропическая**

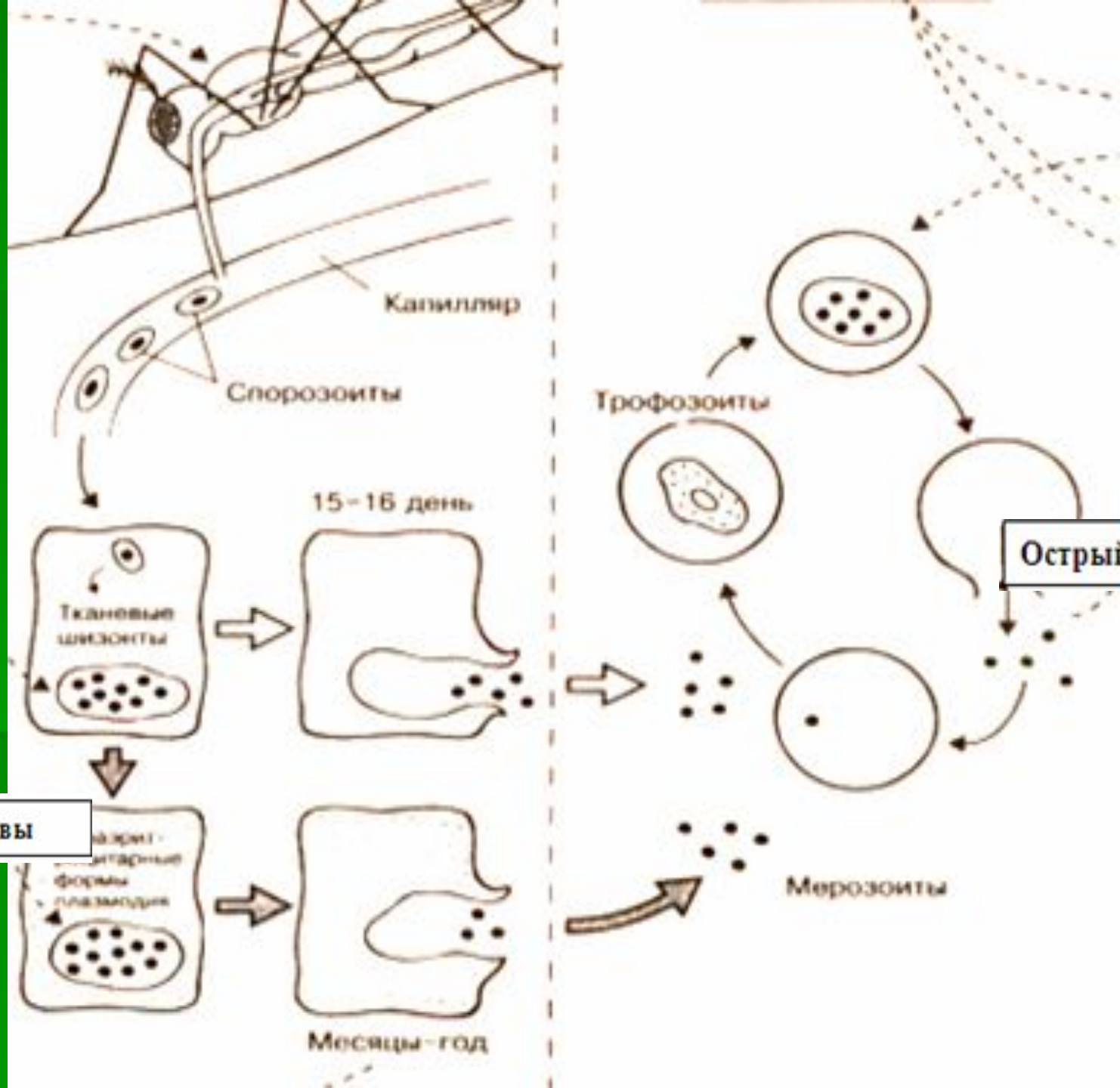
**P. Malariae
4-х
дневная**



2 цикла развития плазмодия

Бесполый
(шизогония)
в организме человека

Половой
(спорогония)
в теле комара



Капилляр

Спорозоиты

15-16 день

Тканевые шизонты

Решивы

Макро- и микро-гаметогонии плазмодия

Месяцы-год

Трофозонты

Острый приступ

Мерозоиты

КЛАССИФИКАЦИЯ

По химической структуре

1.	Производные 4-аминохинолина	<ul style="list-style-type: none">• <i>Хингамин (хлорохин)</i>• <i>Гидроксихлорохин</i>• <i>Хинин</i>
2.	Производные 8-аминохинолинов	<ul style="list-style-type: none">• <i>Примахин</i>• <i>Хиноцид</i>
3.	Производные диаминопиримидина	<ul style="list-style-type: none">• <i>Хлоридин (Пириметамин)</i>
4.	Производные бигуанида	<ul style="list-style-type: none">• <i>Бигумаль</i>
5.	Терпенлактоны	<ul style="list-style-type: none">• <i>Артемизинин</i>• <i>его производные (Артезунат, Артеметер)</i>

КЛАССИФИКАЦИЯ

По химической структуре

1.	Производные 9-аминоакрихина	<i>Акрихин</i>
2.	Сульфаниламид- ные препараты:	<i>Сульфален</i> <i>Сульфадиметоксин</i> <i>Сульфапиридазин</i> <i>Сульфадоксин</i>
3.	Сульфоны	<i>Диафенилсульфон</i> <i>(дапсон)</i>
4.	Тетрациклины	<i>Доксициклин</i>
5.	Линкозамиды	<i>Клиндамицин</i>

КЛАССИФИКАЦИЯ

По направленности действия (тропности)

<p><u>Гемато-</u> <u>шизо-</u> <u>тропные</u> средства</p>	<p>Действующие на эритроцитарные формы шизонтов</p>	<p><i>Хинин</i> <i>Хингамин</i> <i>(хлорохин)</i> <i>Хлоридин</i> <i>(пириметамин)</i> <i>САП</i> <i>Сульфоны</i></p>
<p><u>Гамонто-</u> <u>тропные</u> средства</p>	<p>Действующие на половые формы</p>	<p><i>Хлоридин</i> <i>(статически)</i> <i>Примахин (цидно)</i></p>

КЛАССИФИКАЦИЯ

По направленности действия (тропности)

<u>Гисто-</u> <u>шизо-</u> <u>тропные</u> средства	Действующие на тканевые шизонты: А) влияющие на преэритроцитарные формы (первично тканевые)	<i>Хлоридин (пириметамин)</i>
	Б) влияющие на параэритроцитарные формы (вторично тканевые)	<i>Примахин</i>

ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ СРЕДСТВ

ЛИЧНАЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКА

– предупреждение развития малярии у здорового человека при его пребывании в опасном по заболеваемости малярией

Препараты, действующие
на:

- преэритроцитарные
формы

- гематотропные средства

Хлоридин

Хингамин, Мефлохин и др.

- Прием химиопрепаратов - за 4-5 дней до въезда в малярийный район, продолжают весь период пребывания в очаге и в течение 4-6 нед. после выезда из очага

ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ СРЕДСТВ

ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ ПРИСТУПОВ (РАННИХ РЕЦИДИВОВ)

- гематотропные средства

- Хингамин (основной препарат)

- при устойчивости к нему

- Мефлохин

- даже для купирования малярийной комы

- Хинин

Препараты сладкой полыни: хингаосу, артемизинина (артемитер, артесунат), а также хальфантрина (хальфана)

ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ СРЕДСТВ

КУПИРОВАНИЕ ОСТРЫХ ПРИСТУПОВ (РАННИХ РЕЦИДИВОВ)

- гематотропные
средства

- при устойчивости к
нему

- Хингамин (основной
препарат)

- Мефлохин
Хлоридин в
комбинации с САП
сульфонами

ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ СРЕДСТВ

ПРОФИЛАКТИКА
ОТДАЛЕННЫХ РЕЦИДИВОВ

ОБЩЕСТВЕННАЯ
ХИМИОПРОФИЛАКТИКА

Параэритроцитарные
формы

Для предупреждения
распространения малярии
от больного человека

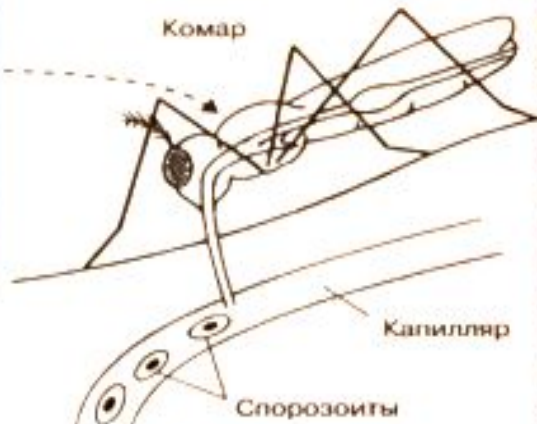
Примахин

Гамонтотропные средства
Примахин Хлоридин

Малярия

Виды плазмодия

- Plasmodium falciparum*
- Plasmodium vivax*
- Plasmodium malariae*
- Plasmodium ovale* (редко)

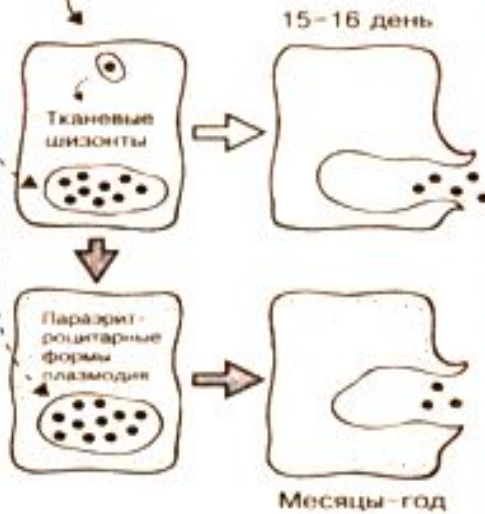


Гистошизотропные средства

Примахин
(при дефиците глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы)

Предупреждение

Рецидивы



Печень
Преэритроцитарная или тканевая стадии

Профилактика

Гематошизотропные средства

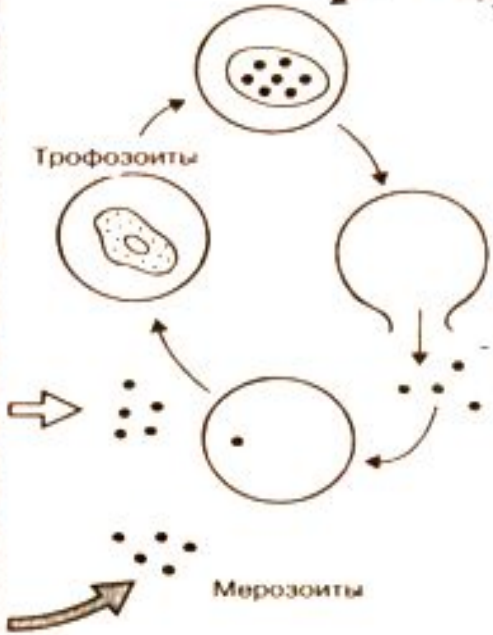
МЕДЛЕННО-ДЕЙСТВУЮЩИЕ

- Прогуанил
- Пириметамин

БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЕ

- Хлорохин
- Мефлохин
- Галофантрин
- Хинин

Острый приступ



Кровь
Эритроцитарная стадия

ХИНГАМИН (Хлорохин)

- **Механизм:**

- вызывает уплотнение оболочки лизосом, что может нарушить переваривание гемоглобина, нарушает синтез РНК

- **Наиболее эффективный препарат**

- **Эффекты:**

- Амебоцидное
- Иммунодепрессивное
- Выраженное противовоспалительное
- Выраженное десенсибилизирующее (стабилизирует клеточные мембраны)
- Антиаритмическое

Применение

- Острые проявления всех видов малярии и химиопрофилактики
- Коллагенозы (диффузные заболевания соединительной ткани)
- Тахиаритмии
- Внекишечный амебиаз
- Лямблиоз
- Балантидиаз
- Глистные инвазии

ХЛОРИДИН (Пириметамин)

- эффективен в отношении плазмодиев малярии, токсоплазм и лейшманий
- *Механизм действия:*
 - нарушает превращение дегидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую

ХЛОРИДИН (Пириметамин)

- *Побочные явления:*

- Головная боль
- Головокружение
- Боль в области сердца
- Диспепсические явления
- Стоматит
- Ретинопатия
- Алопеция
- Мегалобластическая анемия, реже - лейкопения
- Тератогенное действие

- Противопоказан женщинам в I триместре беременности и детям в первые 2 мес жизни

ХИНИН

- По действию, сходен с хингамином (хлорохином), но уступает ему по активности
- *Механизм:*
 - Подавляет ферментные системы плазмодиев
 - Ингибирует синтез белка
- изменяет свойства оболочки эритроцитов, что препятствует проникновению в них шизонтов

ХИНИН

- угнетает терморегулирующие центры и снижает температуру тела при лихорадочных заболеваниях
- антиаритмическое действие
- возбуждает мускулатуру матки и усиливает ее сокращения
- сокращает селезенку

ХИНИН

- угнетает ЦНС; в больших дозах вызывает состояние оглушения, звон в ушах, головную боль, головокружение; может вызвать нарушение зрения
- Хинин быстро выводится из организма
- Используют при устойчивости малярийного паразита к хингамину (и другим препаратам)

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ХИНИНА

- Шум в ушах
- Головокружение
- Рвота
- Сердцебиение
- Дрожание рук
- Бессонница
- При идиосинкразии - эритема, крапивница
повышение температуры тела
маточные кровотечения
гемоглобинурийную лихорадку
- Аритмии, резкое снижение АД, коллапс
- Угнетение дыхания
- Агранулоцитоз
- Почечная недостаточность
- Угнетение ЦНС
- Местно раздражающее действие с очагами некроза

ПРИМАХИН

- Оказывает антипротозойное действие на половые формы, шизонты и параэритроцитарные формы всех видов плазмодиев малярии
- Применяют
 - для профилактики отдаленных рецидивов
 - для личной химиопрофилактики в комбинации с хингамином (хлорохин)
 - для общественной химиопрофилактики

ПРИМАХИН

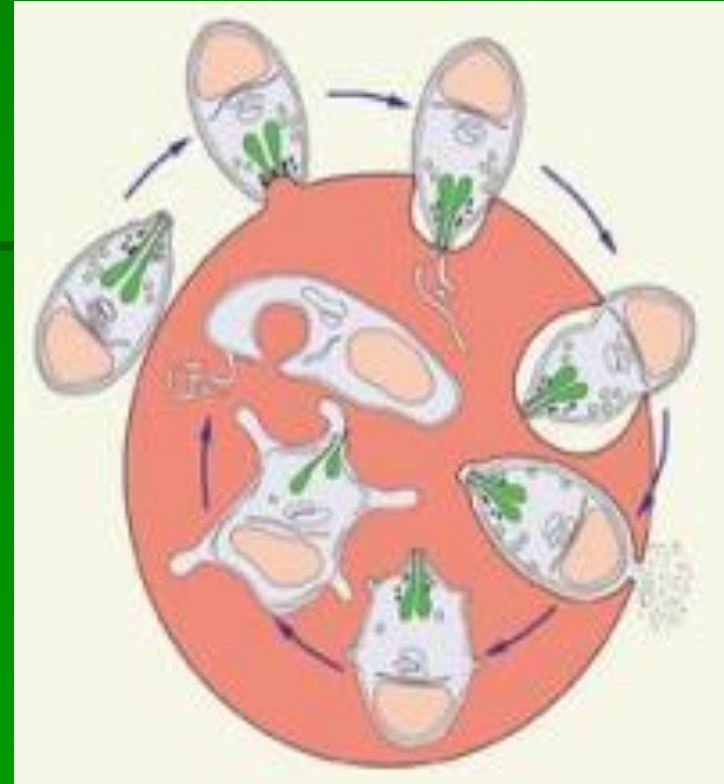
■ Побочные эффекты:

- боли в животе
- диспепсические явления
- боли в области сердца
- общая слабость
- цианоз (метгемоглобинемия)
- У лиц с недостаточностью в эритроцитах фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
 - острый внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией (в тяжелых случаях как гемоглобинурийная лихорадка)

Малярия

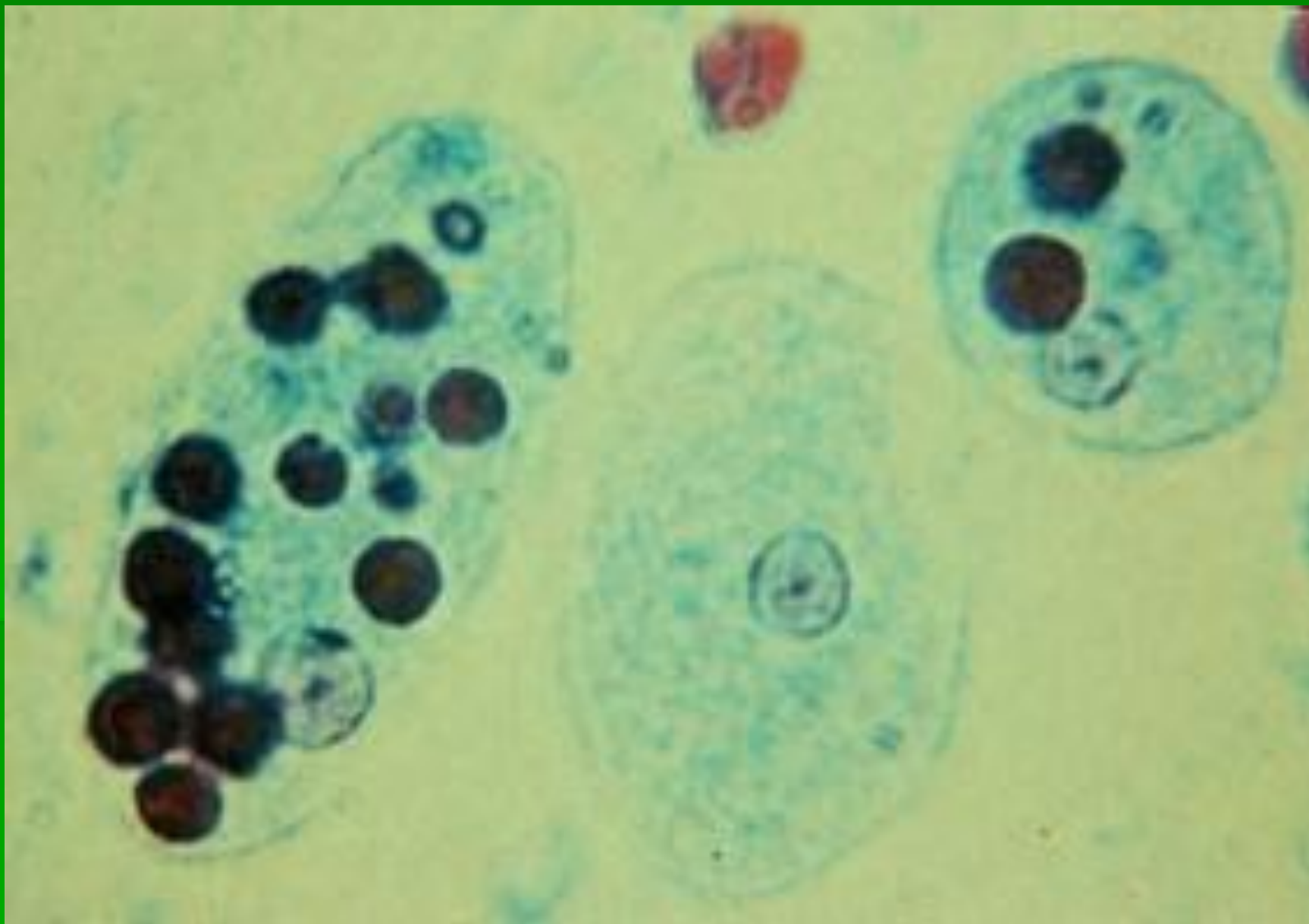
Ученым удалось идентифицировать фермент, играющий ключевую роль в заражении красных кровяных телец паразитом. *Plasmodium falciparum* в стадии мерозоита пробирается внутрь красной кровяной клетки (эритроцита) в два этапа. Сначала он использует свои поверхностные белки, чтобы приклеиться к клетке, а затем, закрепившись, паразит начинает операцию по внедрению. Но для успешного внедрения паразит должен избавиться от мешающих ему клейких поверхностных белков эритроцита. В этом ему помогает фермент PfSUB2, условно названный авторами открытия "шеддазой" (sheddase; от английского глагола to shed "сбрасывать"). Если фермент работает нормально, то паразит успешно внедряется внутрь клетки, и носитель заболевает. Если же шеддаза по какой-то причине не срабатывает, возбудитель малярии просто погибает

ингибитор шеддазы



СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АМЕБИАЗА

Амеба с поглощенными эритроцитами



- 2 формы амеб:
 - вегетативная
 - цистная



- Заболевание называется амебная дизентерия или кишечный амебиаз
- Существует и бессимптомный амебиаз или амебоносительство

КЛАССИФИКАЦИЯ

Препараты, действующие на амеб, находящихся в просвете кишечника:

<i>производные оксихинолина</i>	хиниофон мексаформ, квезил, дийодохин
<i>органические соединения мышьяка</i>	осарсол, бемарсол аминарсол, амебикон, амебал
<i>антибиотики</i>	- мономицин, эритромицин, паромомицин
<i>разные препараты</i>	- дилоксанид хлорбетамид хлорбетамид хлорфеноксамид глауколубин

Препараты, действующие на просветные формы амеб и амеб, находящихся в стенке кишечника

Антибиотики

Окситетрациклин
Тетрациклин

Препараты, действующие на амеб в стенке кишечника и в печени

Эметин
Дегидроэметин
Эметин-висмут-йодид

Препараты, действующие на амеб в печени

Хингамин

Препараты, действующие на амеб при любой локализации

производные имидазола

Метронидазол
Тинидазол
Орнидазол

производные нитротиазола

Ниридазол

МЕТРОНИДАЗОЛ (трипохол)

- спектр действия – широкий:
 - трихомонады
 - амебы
 - лямблии
- лейшмании
- облигатные анаэробные бактерии (споро- и неспорообразующие)
- аэробные бактерии (непрямое действие)
- на грибы - не действует

МЕТРОНИДАЗОЛ

- **Механизм:** вызывает деградацию ДНК паразитов
- **Обладает действием**
 - **тетурамоподобным**
 - **канцерогенным**
 - **Мутагенным**

МЕТРОНИДАЗОЛ

Побочные эффекты:

- потеря аппетита
- сухость и неприятный вкус во рту
- Тошнота, рвота, диарея
- моча красно-коричневого цвета
- головная боль
- крапивница
- зуд
- лейкопения
- иногда - кандидоз

■

ТИНИДАЗОЛ (фазижин)

- По структуре и действию близок к метронидазолу
- Действует продолжительнее метронидазола

ХИНИОФОН

- Главная ценность – борьба с носительством, а также в клинике хронического носительства
- Широкого применения в настоящее время препарат не имеет
- Иногда назначают:
 - при амёбной дизентерии и язвенных колитах
 - для лечения гнойных ран, язв, ожогов,
 - в гинекологической и урологической практике

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- *Механизм действия:*

1 – прямое амебостатическое действие

2 – подавляет жизнедеятельность бактерий, которые создают благоприятную среду для амеб, продуцируя метаболиты, необходимые для них и поглощая кислород, т.к. амеба – анаэроб.

ЭМЕТИНА ГИДРОХЛОРИД

- ***Механизм действия:***
 - вызывает дегенерацию ядер и ретикуляцию цитоплазмы
 - нарушает биосинтез протеинов
 - ингибирует процесс переноса аминокислот от транспортной РНК к рибосомному белку
- **спектр действия – узкий – только вегетативные формы**
- ***Применяют* при амёбной дизентерии**
- **наиболее активен при абсцессном амёбиазе**
- **только при острых кишечных проявлениях**

ТРИХОМОНАДОЗ

- Средство выбора – **МЕТРОНИДАЗОЛ**

Производные 5-нитроимидазола

- Тинидазол
 - Орнидазол
 - Нитазол
 - Тенонитразол
 - Ниморазол
 - Секнидазол
-
- Трихомонацид

ТРИХОМОНАДОЗ

- Производные *нитрофурана*
 - Фуразолидон
 - Нифурантел
 - Фурамаг — *новый нитрофуран в капсулах (фуразидина калиевая соль и магния карбонат основной)*
- *Тетрациклины* - доксициклин (более липофильный и лучше проникает в клетку паразита)

ТРИХОМОНАДОЗ

- Внедряются новые представители производных 5-нитроимидазола:
 - флюнидазол
 - карнидазол
- Апробируются другие потенциальные лекарственные средства:
 - мебендазол
 - бутоконазол
 - бензоизотиозолин

ТРИХОМОНАЦИД

- назначают местно и внутрь
- *Побочные эффекты:*
 - в больших дозах и высоких концентрациях - раздражающее действие на слизистые оболочки
 - У женщин - обильные выделения и неприятные ощущения в области влагалища
 - У мужчин - обильные выделения из уретры

Лейшманиоз кожный



Лейшманиоз

- Кожный лейшманиоз:

МОНОМИЦИН (местно в виде мази и для резорбтивного действия)

- Метронидазол
- Аминохинол

- Висцеральный лейшманиоз

- Солюсурьмин
- Натрия стибоглюконат
- Меглумин

- Кожный и висцеральный - Глюкантим

Токсоплазмоз

- может быть причиной преждевременных родов, аборт, уродств

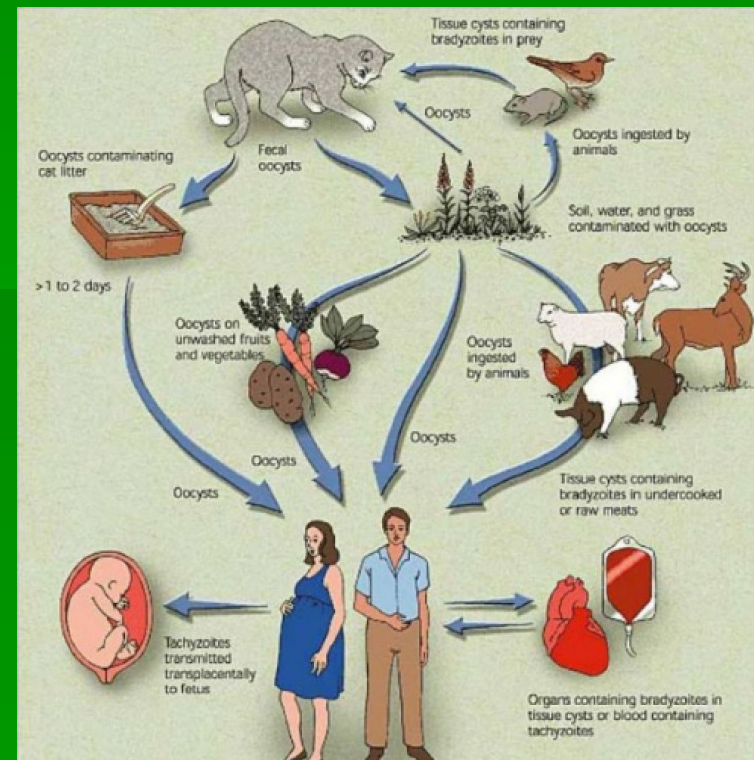
- Основные препараты
- ХЛОРИДИН + СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (сульфадимезин, сульфапиридазин, сульфадиметоксин)

- аминохинол

- Хингамин

- тетрациклины

- метронидазол



Взаимодействие противопротозойных средств с другими лекарственными средствами

Противопротозойные средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Хлорохин	НПВС (салицилаты)	Потенцирование риска развития. Аплазия костного мозга и поражения кожи
	Глюкокортикостероиды Препараты золота Пеницилламин Левамизол	
Гидроксихлорохин	Магния гидроксид	Образование в ЖКТ трудноусваиваемых комплексов
	Аминогликозиды	Миорелаксация
	Сердечные гликозиды	Гликозидная интоксикация
	Пеницилламин	Риск анемии и кожных реакций
Пириметамин	Фолиевая кислота	Дефицит фолиевой кислоты
Метронидазол	Барбитураты, фенитоин	Ускорение биотрансформации
	Циметидин	Замедление биотрансформации
	Непрямые антикоагулянты	Риск кровотечений
	Препараты лития	Повышение токсичности лития
	Этиловый алкоголь	Тетурамоподобный эффект
Трихомонацид	Этиловый алкоголь	Тетурамоподобный эффект

Литература:

Основная:

- Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. – 10-е изд, испр., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 752 с.
- Фармакология.: учебник /под. ред. Р.Н. Аляутдина. Москва. Изд. дом «ГЭОТАР-МЕД». 2005.-516 с.

Дополнительная:

- Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М., 2012. – 1216 с.
- Яковлев В.П, Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия (руководство для практических врачей). М.: Литтерра. 2003.-1002 с.
- Л.В.Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова, И.А.Зупанец, В.Н. Хоменко «Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии» -Издательство «Мегаполис» Харьков 2002.- с.782
- Маркова И.В., Неженцев М.В. Фармакология. – С. – П. 2001. – 416 с.