

ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

The background of the slide is a solid blue color. In the bottom right corner, there are several overlapping, wavy, ribbon-like shapes in a slightly darker shade of blue, creating a decorative graphic element.

***ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ
ХИМИОПРЕПАРАТЫ*** - применяются
при инфекциях, вызванных
одноклеточными простейшими
(малярийные плазмодии, лямблии,
амебы и др.)

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ЛП

1 ИНФИЦИРОВАННЫЙ
КОМАР
СПОРОЗОИТЫ

5 САМКА КОМАРА
ПОЛУЧАЕТ
ГАМОНТЫ ОТ
ИНФИЦИРОВАННОГО
ЧЛК

ГИСТОШИЗОТРОПНЫЕ
ЛП
• ПРИМАХИН

P. Falciparum
P. Malariae
P. Ovale
P. Vivax

ГАМОНТОЦИДНЫЕ ЛП
• ПРИМАХИН

2 ПЕЧЕНЬ
МЕРОЗОИТЫ

4 ПЛАЗМА КРОВИ
ГАМОНТЫ

3 ЭРИТРОЦИТЫ
МЕРОЗОИТЫ

ГЕМАТОШИЗОТРОПНЫЕ ЛП
• ХЛОРОХИН • МЕФЛОХИН
• ХИНИН • ПИРИМЕТАМИН

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ

I. ХИНОЛИНЫ

- Хлорохин
- Хинин
- Мефлохин
- Примахин
- Тафенохин

II. БИГУАНИДЫ

- Прогуанил

III. ДИАМИНО- ПИРИМИДИНЫ

- Пириметамин

IV. ФЕНАНТРЕНМЕТАНОЛЫ

- Галофантрин

V. ТЕРПЕНЛАКТОНЫ

- Артемизинин и его производные

VI. СУЛЬФАНИАМИДЫ

- Сульфадоксин

VII. ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- Тетрациклин
- Доксициклин

VIII. ЛИНКОЗАМИДЫ

- Клиндамицин

ОСОБЕННОСТИ

- **Механизм действия:** блокирует синтез нуклеиновых кислот
- **Тип действия:** протозоацидный
- **Особенности**
 - оказывает пр/воспалительное д-е (м/ применяться при аутоиммунных заболеваниях)
- **Спектр действия**
 - эритроцитарные формы (шизонты) *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malaria* (гематошизонтоцидное д-е), патогенные амебы
- **Фармакокинетика**
 - хорошо всасывается в ЖКТ

■ *Фармакокинетика*

- пик % в крови- ч/з 3,5 ч (при приеме внутрь) и ч/з 30 мин – при в/в, в/м, п/к введении
- связь с белками – 55 – 65 %
- высокие % - в печень, почки, селезенка, легкие, меланинсоде клетки кожи и глаз
- накапливается в эритроцитах: в пораженных Эр - % в 100 – 300 раз выше, чем в нормальных
- проникает в ЦНС, ч/з плаценту и в грудное молоко
- метаболизируется в печени
- медленно выводится почками
- T/2 – 4-9 сут (при коротком курсе), неск мес или лет - при длительном приеме

- *Нежелательные лекарственные реакции*
- *ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея, анорексия
- *ЦНС:* головокружение, заторможенность, нарушения сна, зрения, слуха, психоз
- *Кожа:* зуд, сыпь, изменение цвета, псориаз, экзема
- *Волосы:* депигментация (поседение), выпадение
- *Кровь:* тромбоцитопения, анемия, нейтропения, агранулоцитоз
- *Глаза:* кератопатии, ретинопатии (откладывается в роговице и/ или сетчатке), при воздействии УФО – деструкция сетчатки

Показания

- Малярия, вызванная *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malaria*, *P. falciparum* (лечение и профилактика)
- Внекишечный амебиаз
- Ревматологические заболевания (ревматоидный артрит, СКВ и др.)
- Фотодерматит

Противопоказания

- Эпилепсия
- Псориаз
- Порфирия
- Ретинопатия, нарушения зрения
- Гиперчувствительность

С осторожностью:

- Беременность, лактация

Взаимодействие хлорохина с другими ЛС

ЛС I	ЛС II	Результат взаимодействия
Хлорохин	▪ Ампициллин	▪ ↓↓ биодоступности ЛС II (интервал – 2 ч)
	▪ Циклоспорин	▪ ↑↑ % ЛС II в крови
	▪ Антациды ▪ Адсорбенты	▪ ↓↓ всасывания ЛС I
	▪ Циметидин	▪ ↓↓ метаболизма ЛС I в печени ▪ ↑↑ % ЛС I в крови ▪ ↑↑ НЛР ЛС I
	▪ Мефлохин	▪ ↑↑ риск развития судорог

▪ Особенности

- эффект развивается быстро
- эффективен при парентеральном введении
- используются соли хинина: гидрохлорид, дигидрохлорид, сульфат

▪ Оказывает действие:

- анальгезирующее, жаропонижающее
- гематошизонтоцидное

▪ **Механизм действия:** связывается с ДНК, препятствует расхождению ее цепей при репликации

▪ Спектр действия

- все виды малярийного плазмодия, в т.ч. *P. falciparum* (устойчивые к хлорохину)

■ *Фармакокинетика*

- быстро и полностью всасывается в ЖКТ
- пик % в крови – ч/з 1,5 ч
- связь с белками – 85 - 90%
- хорошо распределяется в органы и ткани
- во время приступа % в крови выше, чем в эритроцитах
- *плохо проникает ч/з ГЭБ* (2 - 7% от % в крови)
- *проникает ч/з плаценту* и в грудное молоко
- метаболизируется в печени
- выводится почками в неизмененном виде
- T/2 16 – 18 ч
- при гемодиализе почти не выводится из организма

Нежелательные лекарственные реакции ^Ы

- **«Цинхонизм»** (% в плазме $\geq 7-10$ мг/л):
 - тошнота, рвота, шум в ушах, головокружение, головная боль, нарушение зрения, $\downarrow\downarrow$ слуха, $\uparrow\uparrow$ ЧСС
- **Кожа:** эритема, крапивница
- **Миометрий:** $\uparrow\uparrow$ сократимости, кровотечения
- **Кровь:** $\downarrow\downarrow$ Тр, агранулоцитоз, гемолитическая анемия (дефицит Г-6-ФДГ), массивный гемолиз с развитием гемоглобинурийной лихорадки (ОПН, летальный исход)
- **Метаболические нарушения:** гипогликемия ($\uparrow\uparrow$ инсулина)
- **ССС:** боль, аритмия, блокада, $\downarrow\downarrow$ сократимости, $\downarrow\downarrow$ АД
- **Печень:** $\downarrow\downarrow$ протромбина, гепатит

ХИНИН

ХИНОЛИН Ы

Нежелательные лекарственные реакции

- *Скелетные мышцы:* курареподобное действие
- *Местно:* горький привкус во рту, при в/в введении - болезненность, абсцесс, некроз ткани
- *Другие:* лекарственная лихорадка

Показания

- лечение тропической малярии (при МЛР *P. falciparum*)

Не применяют для профилактики малярии

Взаимодействие хинина с другими ЛС

ЛС I	ЛС II	Результат взаимодействия
▪ Хинин	▪ Непрямые антикоагулянты	▪ ↑↑ эффект ЛС II (ЛС I нарушает синтез протромбина)
	▪ Дигоксин	▪ ↑↑ % ЛС II в крови (ЛС I ↓↓ элиминацию ЛС II)
	▪ Антациды	▪ ↓↓ всасывания ЛС I
	▪ Циметидин	▪ ↓↓ метаболизма ЛС I в печени ▪ ↑↑ % ЛС I в крови ▪ ↑↑ НЛР ЛС I
	▪ Хинидин	▪ ↑↑ QT, аритмии
	▪ Мефлохин	▪ ↑↑ QT, аритмии ▪ ↑↑ риск развития судорог

- *Применяется* только внутрь
- *Механизм действия:* не установлен
- *Спектр действия:* все виды малярийного плазмодия (в т.ч. МЛР штаммы *P. falciparum*)
- *Фармакокинетика*
- быстро и полностью всасывается в ЖКТ
- связь с белками – 98%
- хорошо распределяется в органы и ткани, высокие % - в эритроцитах
- накапливается в печени и легких
- проникает ч/з ГЭБ
- метаболизируется в печени
- выводится преимущественно ч/з ЖКТ
- подвергается энтерогепатической циркуляции
- кумулирует, $T/2$ 2 – 4 нед

Нежелательные лекарственные реакции ^Ы

- **ЦНС:** сильная головная боль, головокружение, резкая слабость, нейропсихические расстройства (судороги, галлюцинации, депрессия)
- **ЖКТ:** боль в животе
- **Печень:** ↑↑ АЛТ, ↑↑ АСТ
- **Глаза:** нарушение объемного зрения
- **Органы слуха:** шум в ушах
- **ССС:** ↓↓ ЧСС, аритмия, блокада
- **Кровь:** лейкопения, тромбоцитопения
- **Кожа:** сыпь, зуд, с. Стивенса-Джонсона
- **Другие:** артралгия, миалгия, алопеция

Показания

- профилактика и лечение малярии, вызванной хлорохинустойчивыми штаммами *P. falciparum*

Противопоказания

- Неврологические и психические заболевания
- Нарушения функции печени
- Возраст до 2-х лет
- Масса тела < 15 кг
- I триместр беременности
- Люди, нуждающиеся в объемном зрении
- Гиперчувствительность

Взаимодействие мефлохина с другими ЛС

ЛС I	ЛС II	Результат взаимодействия
▪ Мефлохин	▪ β-блокаторы ▪ Антагонисты Ca ²⁺	▪ остановка сердца ▪ внезапная смерть
	▪ Галофантрин	▪ ↑↑ риск кардиотоксичности
	▪ Хинин ▪ Хинидин	▪ суммация токсических эффектов
	▪ Хлорохин	▪ ↑↑ риск развития судорог
	▪ Вальпроевая кислота	▪ ↓↓ % ЛС II в крови ▪ ↓↓ противосудорожного д-я

Применяется только внутрь

Механизм действия: оказывает гистошизо- и гамонтотропное д-е благодаря индукции образования в-в - окислителей

Спектр действия: тканевые формы *P. vivax* и *P. ovale* (гистошизонотропный эффект)
Половые формы *P. falciparum*

Фармакокинетика

- полностью всасывается в ЖКТ
- пик % в крови – ч/з 2-3 ч
- распределяется во многие органы и ткани
- метаболизируется в печени с образованием активного метаболита (оказывает гистошизонтоцидное действие)
- выводится почками
- T/2 – 4 -8 ч, активного метаболита – до 22-30 ч

Особенности

- **оказывает действие** на тканевые формы плазмодиев, находящиеся в печени
- **эффективен для** радикального лечения малярии, вызванной *P. vivax* и *P. ovale*
- **эффективен для** предупреждения рецидивов
- **не эффективен** во время приступов малярийной лихорадки (комбинируют с гематошизотропными средствами, например – с хлорохином)

ПОКАЗАНИЯ

- **радикальное излечение малярии**, вызванной *P. vivax* и *P. ovale* (после курса лечения хлорохином)
- **профилактика рецидивов малярии**, вызванной *P. vivax* и *P. ovale*

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая патология кроветворения
- тяжелые нарушения функции почек
- возраст до 3-х лет
- острые инфекции (кроме малярии)
- беременность
- гиперчувствительность

Нежелательные лекарственные реакции

- **ЖКТ:** тошнота, рвота
- **Кровь:** гемолитическая анемия (при дефиците Г-6-ФДГ), метгемоглобинемия, лейкопения, анранулоцитоз
- Головные боли, зуд

Взаимодействие примахина с другими ЛС

ЛС I	ЛС II	Результат взаимодействия
▪ Примахин	▪ СА ▪ Миелотоксичные ЛП	▪ ↑↑ риск нарушения кроветворения

ТАФЕНОХИН

ХИНОЛИН

Особенности

- синтетический ЛП, *близкий примахину* по структуре и пр/малярийному действию
- часто *применяется* вместо примахина *для лечения и предупреждения рецидивов* малярии, вызванной *P. vivax* и *P. ovale*

ОСОБЕННОСТИ

▪ *Механизм действия:*

- циклогуанил (метаболит прогуанила) ингибирует дигидрофолатредуктазу, в результате:
- нарушает обмен фолиевой кислоты
- блокирует синтез нуклеиновых кислот плазмодия

▪ *Тип действия:*

- медленный гематошизонтоцидный эффект
- споронтоцидное действие (нарушается цикл развития плазмодиев в теле комара)

▪ *Спектр действия*

- тканевые (преэритроцитарные) формы всех видов малярийного плазмодия (гематошизонтоцидное д-е)

Нежелательные лекарственные реакции

- **ЖКТ:** афтозный стоматит, диспепсия
- **Почки:** раздражение паренхимы, гематурия

Показания

- Химиопрофилактика малярии

Противопоказания

- Гиперчувствительность

Взаимодействия прогуанила с другими ЛП

- может ↑↑ антикоагулянтное действие варфарина

ПИРИМЕТАМИ Н

ДИАМИНОПИРИМИДИН Ы

- *Производное диаминопиримидина*
- Быстро *развивается устойчивость*
- Часто *комбинируют с СА*
- *Применяется:* только внутрь
- *Механизм действия:*
 - ингибирует дигидрофолатредуктазу, в результате:
 - нарушает обмен фолиевой кислоты
 - нарушает синтез ТГФК
 - блокирует синтез нуклеиновых кислот плазмодия
- *Спектр действия:*
 - тканевые формы *P. falciparum*, *P. vivax*
 - штаммы *P. falciparum*, устойчивые к хлорохину
 - токсоплазмы

ДИАМИНОПИРИМИДИНЫ

ПИРИМЕТАМИН

- *Фармакокинетика*
- быстро и полностью всасывается в ЖКТ
- макс % в крови – ч/з 3-4 ч
- связь с белками – 87%
- хорошо распределяется в органы и ткани, высокие % - в эритроцитах, почках, легких, печени, селезенке
- проникает ч/з ГЭБ, в плаценту, грудное молоко
- метаболизируется в печени
- медленно выводится почками
- T/2 4 – 6 сут

Нежелательные лекарственные реакции

- **Кровь:**
- мегалобластная фолиеводефицитная анемия
- тромбоцитопения
- лейкопения, агранулоцитоз
- **Кожа:**
- сыпь
- мультиформная эритема
- с. Стивенса-Джонсона
- **ЖКТ:**
- атрофический глоссит
- боль, тошнота, рвота, диарея

ПИРИМЕТАМИ Н

ДИАМИНОПИРИМИДИН Ы

Показания

- лечение хлорохинустойчивой малярии (в сочетании с сульфадоксином и хинином)
- токсоплазмоз (в сочетании с сульфадимидином или сульфадиазином)

Противопоказания

- Мегалобластная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты
- I триместр беременности
- Лактация
- Гиперчувствительность

ПИРИМЕТАМИ Н

ДИАМИНОПИРИМИДИН Ы

Взаимодействие пириметамина с другими ЛС

ЛС I	ЛС II	Результат взаимодействия
<ul style="list-style-type: none">▪ Пириметамин	<ul style="list-style-type: none">▪ Сульфаниламиды	<ul style="list-style-type: none">▪ ↑↑ эффект ЛС I▪ ↑↑ риск развития НЛР

ПИРИМЕТАМИН / СУЛЬФАДОКСИН 1:20

- *Комбинированный ЛП*
- *Протозооцидный эффект сравним с хлорохином*
- *Механизм действия:*
 - нарушает синтез ТГФК на двух уровнях
 - сульфадоксин нарушает синтез ДГФК
 - пириметамин нарушает превращение ДГФК в ТГФК
- *Спектр действия (гематошизонтоцидный эффект):*
 - все виды плазмодия, в т.ч. *P. falciparum*, резистентные к хлорохину
 - тканевые формы *P. falciparum*, *P. vivax*

ПИРИМЕТАМИН / СУЛЬФАДОКСИН

1:20

- ***Фармакокинетика***
- быстро и полностью всасываются в ЖКТ
- макс % в крови – ч/з 3-4 ч
- связь с белками – 87 - 90%
- хорошо распределяются в органы и ткани
- проникают ч/з ГЭБ, в плаценту, грудное молоко
- метаболизируются в печени
- выводятся почками
- T/2 4 – 8 сут

ПИРИМЕТАМИН / СУЛЬФАДОКСИН 1:20

Нежелательные лекарственные реакции

- *Кровь:*
- мегалобластная фолиеводефицитная анемия
- тромбоцитопения
- лейкопения, агранулоцитоз
- гемолитическая анемия
- *Аллергические реакции:*
- сыпь
- мультиформная эритема
- с. Стивенса-Джонсона
- с. Лайелла

ПИРИМЕТАМИН / СУЛЬФАДОКСИН 1:20

Нежелательные лекарственные реакции

- *ЖКТ:*
- атрофический глоссит
- боль, тошнота, рвота, диарея
- *Печень:* холестатический гепатит
- *Почки:*
- кристаллурия
- гематурия
- интерстициальный нефрит
- некроз почечных канальцев

ПИРИМЕТАМИН / СУЛЬФАДОКСИН

Показания

- лечение хлорохинустойчивой тропической малярии (в сочетании с хинином)

Противопоказания

- Мегалобластная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты
- Беременность
- Лактация
- Тяжелые нарушения функции печени
- Тяжелые нарушения функции почек
- Гиперчувствительность
- Аллергические реакции: СА, фуросемид, тиазиды, ингибиторы карбоангидразы, пр-е сульфонилмочевины

ПИРИМЕТАМИН / СУЛЬФАДОКСИН

Взаимодействие пириметамин/сульфадоксина с другими ЛС

ЛС I	ЛС II	Результат взаимодействия
▪ Пириметамин/ сульфадоксин	▪ Непрямые антикоагулянты ▪ Пр/судорожные ср-ва ▪ Пероральные пр/диабетические ср-ва ▪ Метотрексат	▪ вытеснение ЛС II из связи с белками крови ▪ ↓↓ метаболизма ЛС II ▪ ↑↑ эффект ЛС II ▪ ↑↑ риск развития НЛР ЛС II
	▪ НПВС	▪ вытеснение ЛС I из связи с белками крови ▪ ↑↑ % в крови ЛС I

ОСОБЕННОСТИ

- **Механизм действия:** не установлен
- **Спектр действия**
 - эритроцитарные формы *P. falciparum* и *P. vivax*
 - возможна перекрестная устойчивость к галофантрину и мефлохину
- **Фармакокинетика**
 - всасывается в ЖКТ
 - биодоступность ↑↑ при приеме жирной пищи
 - не накапливается в эритроцитах
 - метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – N-дезбутилгалофантрина
 - T/2 – 1-2 сут, активного метаболита – до 6-10 сут
 - выводится ч/з ЖКТ

Нежелательные лекарственные реакции

- **ЖКТ:** боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запор
- **Аллергические реакции:** сыпь, зуд и т.д.
- **ССС:** ↓↓ проводимости, ↑↑ PQ и QT, риск фатальных желудочковых аритмий, ↓↓ АД
- **ЦНС:** слабость, заторможенность, головная боль, судороги
- **Другие:** артралгии, боль в груди, кашель, учащенное мочеиспускание, отек легких

ГАЛОФАНТРИН

ФЕНАНТРЕНМЕТАНОЛЫ

Показания

- Резистентные формы тропической малярии в качестве препарата резерва (при резистентности к *P. falciparum* к хлорохину и др. ЛП)

Противопоказания

- Заболевания сердца (↑↑ QT)
- Возраст до 1 года
- Беременность
- Гиперчувствительность

Взаимодействия галофантрина с другими ЛП

- хинин, мефлохин: ↑↑ риск кардиотоксичности
- галофантрин применяют не ранее чем ч/з 3 нед после приема мефлохина

- *Артемизинин* – экстракт травы *Artemisia annua* (применялся в качестве антипиретика в Китае в теч 2000 лет)
- Полусинтетические производные артемизинина:
 - *артеметер, артесунат, артезтер*
 - *Свойства:*
 - высокая антималярийная активность
 - эффект быстрый, купирование приступов в теч 1 – 3 сут
 - резервные ЛП для лечения МЛР малярии
 - Для *химиопрофилактики* не используют

➤ *Механизм действия:*

- возможно – активация ПОЛ, повреждение АФК клеточных мембран и белков плазмодия

☎ *Спектр действия*

- гематошизонтоцидное д-е на все виды плазмодиев, в т.ч. МЛР штаммы *P. falciparum*

☎ *Фармакокинетика*

- быстро гидролизуются с образованием активного метаболита – дигидроартемизинина
- T/2: артесунат – 1 ч, артемизинин – 4-12 ч

АРТЕМИЗИНИН и его производные

ТЕРПЕНЛАКТОНЫ

Нежелательные лекарственные реакции

- **ЖКТ:** боль в животе, диарея
- **Печень:** ↑↑ активности трансаминаз
- **Кровь:** транзиторная ретикулоцитопения, нейтропения
- **Другие:** лекарственная лихорадка, брадикардия

ПОКАЗАНИЯ

- Лечение малярии (в т.ч. церебральные формы) при резистентности к другим ЛП

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Беременность, лактация
- Гиперчувствительность

АРТЕМИЗИНИН и его производные

ТЕРПЕНЛАКТОНЫ

Взаимодействие производных артемизинина с другими ЛС

ЛС I	ЛС II	Результат взаимодействия
<ul style="list-style-type: none">▪ Производные артемизинина	<ul style="list-style-type: none">▪ Мефлохин▪ Хинин▪ Галофантрин▪ Доксциклин▪ Пириметамин/сульфадоксин	<ul style="list-style-type: none">▪ ↑↑ пр/ малярийного эффекта ЛС I

➤ **Механизм действия:**

- ингибирует синтез белка на уровне рибосом

➤ **Тип действия:**

- бактериостатический, в больших % - бактерицидный

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- хорошо проникает в желчь
- создает высокие % в мокроте, плевральной жидкости, в костной ткани и суставах
- проникает через плаценту и в грудное молоко
- метаболизируется в печени
- выводится почками и через ЖКТ

ПРИМЕНЕНИЕ

- тропическая малярия
- токсоплазмоз

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

➤ **ЖКТ:** псевдомембранозный энтероколит (Сl. Difficile), тошнота, рвота, диарея

• подавление регенерации эпителия слизистой кишечника

➤ **Гематологические реакции:**

• нейтропения (боль в горле, лихорадка),
тромбоцитопения (кровотечения, кровоизлияния)

➤ **Нарушение нервно-мышечной передачи**

➤ **Кардиотоксический эффект**

➤ **Нарушение функции печени** (↑ активности

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- ТЕТРАЦИКЛИН
- ДОКСИЦИКЛИН
- ТИГЕЦИКЛИН

➤ **Механизм действия:**

- нарушают синтез белка на рибосомах микробной клетки

➤ **Тип действия:**

- бактериостатический

➤ **Спектр действия:**

- гр+ кокки
- гр- кокки
- хламидии
- микоплазмы
- иерсинии
- спирохеты
- риккетсии
- возбудители сибирской язвы, чумы, туляремии
- **возбудители бруцеллеза, тропической малярии**
- *Helicobacter pylori*
- анаэробы: клостридии, фузобактерии

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- хорошо всасываются при введении внутрь и парентерально
- % в желчи в 5-10 раз выше % в крови
- при заболевании почек возможна кумуляция препаратов
- проникают через плаценту, в грудное молоко
- выводятся ЖКТ (20- 50%), почками (10-20%)
- образуют комплексы с кальцием

ПОКАЗАНИЯ

- *Профилактика тропической малярии*

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

- **Накапливаясь в костной ткани, могут вызвать:**
 - замедление роста костей в длину у плода
 - уродства конечностей
 - нарушение закладки зубов
- **Откладываясь в dentине и зубной эмали:**
 - нарушают развитие зубов
 - вызывают аномалии формы, ранний кариес
 - дисколорация зубов
 - дефекты эмали

До 8-летнего возраста у детей и у беременных, особенно в период органогенеза, тетрациклины назначать не рекомендуется

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

➤ **Накапливаясь в печени, могут вызвать:**

- желтуху
- гипопротромбинемию
- нарушение свертывания крови (кровоточивость)
- некроз печени с летальным исходом

➤ **Со стороны поджелудочной железы:**

- угнетают инсулинообразование

➤ **Со стороны ЦНС:**

- ↑ внутричерепного давления в результате ↑ секреции спинномозговой жидкости

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ

➤ Со стороны ССС: РЕАКЦИИ

- ↓ сократительную способность миокарда
- ↓ АД при внутривенном введении

➤ Со стороны ЖКТ:

- язвенный стоматит, глоссит, гипертрофия сосочков, почернение языка
- усиление секреции HCl
- диспепсия
- язвы пищевода, эзофагит
- аноректальный и гениторектальный синдром
- проктит
- кандидомикоз, стафилококкоз
- псевдомембранозный энтероколит

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

- **Аллергические реакции** (перекрестные ко всем тетрациклинам)
- **Фотосенсибилизация:**
 - сыпь, дерматит, поражение ногтей
- **Метаболические нарушения:**
 - нарушение белкового обмена (с преобладанием катаболизма)
 - ↑ азотемии у больных с почечной недостаточностью
- **Местно:**
 - тромбофлебит при в/в введении

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- **Возраст до 8 лет**
- **Беременность, лактация**
- **Тяжелые заболевания печени**
- **Почечная недостаточность**
- **Повышенная чувствительность**

Взаимодействие тетрациклинов с другими ЛС

ЛС I	ЛС II	Результат
	▪ Антациды	▪ образование комплексов ▪ ↓↓ эффекта ЛС I
	▪ Карбамазепин ▪ Фенитоин ▪ Барбитураты	▪ ↑↑ скорость метаболизма ЛС I ▪ ↓↓ % ЛС I в крови
	▪ Препараты железа	▪ нарушение всасывания ЛС I и ЛС II
▪ Тетрациклины	▪ АКНД	▪ ↓↓ скорость метаболизма ЛС II ▪ ↑↑ эффекта ЛС II
	▪ КЭК	▪ ↓↓ эффекта ЛС II
	▪ Витамин А	▪ ↑↑ риск развития псевдоопухоли мозга

**ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ
ДРУГИХ ПРОТОЗОЙНЫХ
ИНФЕКЦИЯХ**

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ДЕЙСТВИЯ АМЕБИЦИДНЫХ ЛП

1

**ПРОГЛАТЫВАНИЕ
ЦИСТ**

СИСТЕМНЫЕ АМЕБИЦИДЫ

- **ЭМЕТИН**
- **ДЕГИДРОЭМЕТИН**
- **ХЛОРОХИН**

2

**ОБРАЗОВАНИЕ
ТРОФОЗОИТОВ**

3

**ПРОНИКНОВЕНИЕ В
СТЕНКУ КИШКИ**

5

**ПРОНИКНОВЕНИЕ
В СИСТЕМНЫЙ
КРОВОТОК**

**ЛП, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В
ПРОСВЕТЕ ЖКТ**

- **ПАРОМОМИЦИН**
- **ТЕТРАЦИКЛИН**

4

**РАЗМНОЖЕНИЕ
ТРОФОЗОИТОВ
В СТЕНКЕ КИШКИ**

6

**ЦИСТЫ
ВЫВОДЯТСЯ С
ФЕКАЛИЯМИ**

**АМЕБИЦИДЫ СМЕШАННОГО
ДЕЙСТВИЯ (активны в отношении
кишечных и системных форм)**

- **МЕТРОНИДАЗОЛ**

ПАРОМОМИЦИН

ОСОБЕННОСТИ:

Механизм действия:

- нарушает синтез белка на рибосомах

Спектр действия:

- простейшие:
 - патогенные амебы (*E. histolytica*)
 - криптоспоридии (*Cryptosporidium spp.*)
 - лейшмании (*Leishmania spp.*)
- не применяется при бактериальных инфекциях

Тип действия :

- протозоацидный

ОСОБЕННОСТИ:**Фармакокинетика**

- не всасывается в ЖКТ
- создает высокие % в просвете кишечника
- выводится ч/з ЖКТ
- **Абсорбция возможна при:**
- повреждении слизистой ЖКТ
- нарушении моторно-эвакуаторной функции ЖКТ
- при наружном применении не всасывается

Нежелательные лекарственные реакции

- **ЖКТ:** боль, тошнота, рвота, диарея
- При всасывании в ЖКТ:
- нефротоксичность
- ототоксичность / вестибулотоксичность
- курареподобное действие

ПАРОМОМИЦИН

АМИНОГЛИКОЗИД Ы

Показания

- Неинвазивный амебиаз
- Криптоспоридиоз (в т.ч. при СПИДе)
- Кожный лейшманиоз

Противопоказания

- Тяжелая почечная недостаточность
- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ
- Непроходимость кишечника
- Гиперчувствительность

Лекарственные взаимодействия

- Не рекомендуется сочетать с ЛП, обладающими нефро- или ототоксичностью

ЭМЕТИН ДЕГИДРОЭМЕТИН

ОСОБЕННОСТИ

- **Используют** в качестве ЛП резерва при тяжелых формах кишечного и внекишечного амебиаза
- **Лечение** д/ проводится только в стационаре

Механизм действия:

- не установлен, возможны дегенеративные изменения в ядре и цитоплазме паразита

Спектр действия:

- патогенные амебы (в стенке кишечника и печени)

ЭМЕТИН ДЕГИДРОЭМЕТИН

ОСОБЕННОСТИ

Фармакокинетика

- при приеме внутрь всасываются плохо
- хорошо всасываются при в/м введении
- распределяются во многие органы и ткани
- накапливаются в печени, легких, селезенке и почках
- выводятся медленно почками, кумулируют
- $T/2$ – около 5 сут (м/ определяться в моче ч/з 1,5 – 2 мес после отмены ЛП)

Нежелательные лекарственные реакции

- **ЖКТ:** тошнота, рвота, диарея
- **ССС:** боль, $\downarrow\downarrow$ АД, $\uparrow\uparrow$ ЧСС, $\uparrow\uparrow$ QT, $\downarrow\downarrow$ ST, острый дегенеративный миокардит с летальным исходом
- нефротоксичность

ЭМЕТИН ДЕГИДРОЭМЕТИН

ОСОБЕННОСТИ

Нежелательные лекарственные реакции

- **Скелетные мышцы:** боль, ригидность, абсцессы и некрозы в месте инъекций
- **Нервная система:** мышечная слабость, нарушение чувствительности
- **Кожа:** сыпь (экзематозная, эритематозная или уртикарная)
- **Почки:** нефротоксичность
- **Печень:** ↑ ↑ активности АЛТ, АСТ, токсический гепатит

ЭМЕТИН ДЕГИДРОЭМЕТИН

Показания

- Тяжелые формы кишечного и внекишечного амебиаз, в т.ч. абсцесс печени (при неэффективности нитроимидазолов)

Противопоказания

- Заболевания почек
- Заболевания печени
- Заболевания скелетных мышц
- Беременность, лактация
- Гиперчувствительность

ЭМЕТИН ДЕГИДРОЭМЕТИН

Лекарственные взаимодействия

ЛС I	ЛС II	Результат взаимодействия
▪ Эметин ▪ Дегидроэметин	▪ Хлорохин	▪ ↑↑ пр/ амебного эффекта ЛС I
	Не рекомендуют сочетать с ЛП, обладающими: <ul style="list-style-type: none">▪ кардиотоксичностью▪ нейротоксичностью▪ неблагоприятным влиянием на скелетные мышцы	

ОСОБЕННОСТИ

- Производное дихлорацетанида
- Используется в качестве «просветного амебицида»
- Механизм действия: не установлен
- *Спектр действия:*
- патогенные амебы (*E. histolytica*)
- *Фармакокинетика*
- гидролизуется с высвобождением активного дилоксанида
- всасывается
- метаболизируется в печени
- выводится почками
- невсосавшийся дилоксанид (10%) действует на амеб в проствете к-ка
- выводится с калом

ДИЛОКСАНИДА ФУРОАТ

Нежелательные лекарственные реакции

- **ЖКТ:** метеоризм, боль, тошнота, рвота
- **Кожа:** крапивница, зуд

ПОКАЗАНИЯ

- ✓ Кишечный амебиаз
- ✓ Бессимптомное носительство амеб в к-ке

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- **Беременность**
- **Возраст до 2-х лет**
- **Гиперчувствительность**

ТОКСОПЛАЗМОЗ

1

ВОЗБУДИТЕЛЬ

**Toxoplasma
gondii**

ПУТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИИ

- употребление в пищу сырого или недоваренного мяса
- распространение ооцист линяющими кошками
- трансплацентарно

2

3

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА

ПИРИМЕТАМИН + СУЛЬФАДИАЗИН

ЛЕЙШМАНИОЗ

1

ВОЗБУДИТЕЛЬ
Leishmania spp.

2

ПЕРЕНОСЧИКИ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

ИНФИЦИРОВАННЫЕ
МОСКИТЫ

3

МОСКИТ
Leishmania spp.

4

МАКРОФАГИ
ПРОМАСТИГОТЫ

6

МАКРОФАГИ
АМАСТИГОТЫ
ФАГОЦИТОЗ
ПОВТОРЕНИЕ ЦИКЛА

5

МАКРОФАГИ
АМАСТИГОТЫ
РАЗМНОЖЕНИЕ, ГИБЕЛЬ Мф

7

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

- **МЕГЛЮМИНА АНТИМОНАТ**
- **СТИБОГЛЮКОНАТ НАТРИЯ**
- **ПЕНТАМИДИН**
- **АМФОТЕРИЦИН В**
- **МЕТРОНИДАЗОЛ**

ОСОБЕННОСТИ

- Органическое соединение 5-валентной сурьмы
- Препарат выбора при лечении лейшманиоза

Механизм действия: не установлен

Спектр действия:

- лейшмании (*Leishmania spp.*)

Фармакокинетика

- вводится парентерально
- распределяется во многие органы и ткани
- накапливается в коже, клетках РЭС
- выводится почками
- $T/2$ при в/в введении - 2-30 ч, при в/м – до 1 мес

МЕГЛЮМИНА АНТИМОНАТ

Нежелательные лекарственные реакции
(в печени 5-валентная сурьма превращается в 3-валентную)

- **ЖКТ:** анорексия, тошнота, рвота
- **Реакции гиперчувствительности:** сыпь, лихорадка, артралгии, миалгии, кашель, пневмонит
- **Нервная система:** головная боль, головокружение, полиневрит
- **Почки:** нефротоксичность, ОПН
- **Сердце:** боль, ↑↑ QT, изменения T, нарушения ритма, миокардит
- **Печень:** ↑↑ активности АЛТ, АСТ, гепатит
- **Поджелудочная железа:** ↑↑ активности амилазы, панкреатит
- **Местные:** боль в месте введения

МЕГЛЮМИНА АНТИМОНАТ

Показания

- Лейшманиоз:
 - висцеральный
 - КОЖНО-СЛИЗИСТЫЙ
 - КОЖНЫЙ

Противопоказания

- Заболевания сердца (↑↑ QT)
- Заболевания почек
- Заболевания печени
- Заболевания ССС
- Туберкулез
- Гиперчувствительность

ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

**применяются при гельминтозах –
инвазиях различной тяжести,
вызываемых паразитическими
червями (гельминтами)**

ГЕЛЬМИНТЫ

- ✓ **НЕМАТОДЫ (круглые черви)**
- ✓ **ПЛОСКИЕ ЧЕРВИ:**
 - **ТРЕМАТОДЫ (сосальщнки)**
 - **ЦЕСТОДЫ (ленточные черви)**

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

I. ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

- **ЛЕВАМИЗОЛ**
- **МЕБЕНДАЗОЛ**
- **АЛБЕНДАЗОЛ**
- **ТРИКЛАБЕНДАЗОЛ**

II. ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП

- **ПИРАНТЕЛА ПАМОАТ**
- **ДИЭТИЛКАРБАМАЗИН**
- **НИКЛОЗАМИД**
- **ПРАЗИКВАНТЕЛ**
- **ИВЕРМЕКТИН**

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

ЛЕВАМИЗОЛ

ОСОБЕННОСТИ

- Действует т-ко на некоторые круглые гельминты
- Препарат выбора при лечении аскаридоза

Механизм действия: нарушает биоэнергетику и парализует гельминты

Спектр действия:

- аскариды, острицы и некоторые др. нематоды

Фармакокинетика

- хорошо всасывается в ЖКТ
- метаболизируется в печени
- выводится почками
- $T_{1/2} = 3-4$ ч

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

ЛЕВАМИЗОЛ

Нежелательные лекарственные реакции

- ***ЖКТ:*** тошнота, рвота, диарея, стоматит, металлический привкус во рту
- ***Кровь:*** агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения
- ***Нервная система:*** периферические полинейропатии
- ***Аллергические реакции:*** сыпь и др.

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

ЛЕВАМИЗОЛ

ПОКАЗАНИЯ

- ✓ Аскаридоз
- ✓ Энтеробиоз

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ✓ Агранулоцитоз
- ✓ Беременность, лактация
- ✓ Гиперчувствительность

ЛС I

ЛС II

Результат
взаимодействия

▪ Левамизол

▪ АКНД

- ↑↑ эффекта ЛС II
- необходим контроль протромбинового времени

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

МЕБЕНДАЗОЛ

ОСОБЕННОСТИ

✓ Имеет более широкий спектр действия, чем левамизол

Механизм действия: нарушает синтез клеточного тубулина, утилизацию глюкозы, тормозит образование АТФ

Спектр действия:

✓ аскариды, острицы, анкилостомы, власоглав, трихинеллы и др.

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

МЕБЕНДАЗОЛ

ОСОБЕННОСТИ

Фармакокинетика

- медленно и полно всасывается в ЖКТ
- накапливается в печени, жировой ткани, личиночных кистах
- проникает ч/з плаценту
- макс % в крови - ч/з 2-5 ч
- связывание с белками плазмы – 90-95%
- метаболизируется в печени
- выводится ч/з ЖКТ
- T/2 – 2,5-5,5 ч

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

МЕБЕНДАЗОЛ

Нежелательные лекарственные реакции

- **ЖКТ:** боль в животе, диарея, тошнота, рвота
- **Кожа и ее придатки:** сыпь, крапивница, алопеция
- **ЦНС:** головная боль, головокружение
- **Кр**

ПОКАЗАНИЯ

- ✓ Аскаридоз
- ✓ Энтеробиоз
- ✓ Анкилостомидозы
- ✓ Трихоцефалез
- ✓ Трихинеллез
- ✓ Эхинококкоз
- ✓ Полиинвазия

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

МЕБЕНДАЗОЛ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- **Беременность** (эмбриотоксическое, тератогенное действие)
- **Лактация**
- **Гиперчувствительность**
- **Возраст до 2-х лет**
- **Нарушения функции печени** (кумуляция, ↑↑ риск НЛР)
- **Заболевания ЖКТ** (НЯЗК, б-нь Крона - ↑↑ биодоступности, ↑↑ риск НЛР)

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

МЕБЕНДАЗОЛ

Взаимодействие мебендазола с другими ЛС

ЛС I	ЛС II	Результат взаимодействия
▪ Мебендазол	▪ Карбамазепин	<ul style="list-style-type: none">▪ ↑↑ метаболизм ЛС I▪ ↓↓ эффект ЛС I при лечении эхинококкоза▪ надо заменить карбамазепин вальпроевой к-той▪ пр/ гельминтный эффект ЛС I не ↓↓

ОСОБЕННОСТИ

✓ Имеет более широкий спектр действия, чем мебендазол

Механизм действия:

✓ нарушает синтез клеточного тубулина, утилизацию глюкозы, блокирует передвижение органелл в мышечных клетках нематод

Спектр действия:

✓ аскариды, острицы, анкилостомы, власоглав, трихинеллы и др.

✓ личиночные формы эхинококка, свиного цепня

АЛБЕНДАЗОЛ

ОСОБЕННОСТИ

Фармакокинетика

- плохо всасывается в ЖКТ
- метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – албендазола сульфоксида
- хорошо распределяется в органы и ткани
- ↑↑ % - в печени, желчи
- проникает ч/з ГЭБ, в личиночные кисты
- T/2 – 10-15 ч

АЛБЕНДАЗОЛ

Нежелательные лекарственные реакции

- **ЖКТ:** боль в животе, диарея, тошнота, рвота
- **ЦНС:** головная боль, головокружение, с-мы менингизма
- **Печень:** ↑↑ **АЛТ**, ↑↑ **АСТ**, ↑↑ **ЩФ**
- **Кровь:** лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения
- **Почки:** ОПН
- **Гиперчувствительность:** сыпь, зуд, лихорадка

АЛБЕНДАЗОЛ

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

ПОКАЗАНИЯ

- Аскаридоз
- Энтеробиоз
- Анкилостомидозы
- Трихоцефалез
- Трихинеллез
- Эхинококкоз
- Нейроцистицеркоз
- Полиинвазия

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- **Беременность** (тератогенное действие)
- **Лактация**
- **Гиперчувствительность**
- **Возраст до 2-х лет**
- **Ретинопатия** (необратимые изменения сетчатки)

ПИРАНТЕЛА ПАМОАТ

ОСОБЕННОСТИ

Активен только в отношении нематод: аскариды, острицы, анкилостомы и др.

Фармакокинетика:

- плохо всасывается в ЖКТ
- выводится ч/з ЖК

НЛР:

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

Показания:

- Аскаридоз
- Энтеробиоз
- Анкилостомидозы

ОСОБЕННОСТИ

Противопоказания:

- Беременность
- Лактация
- Гиперчувствительность

Взаимодействие пирантела памоата с другими ЛС

ЛС I	ЛС II	Результат
▪ Пирантела памоат	▪ Пиперазин	▪ Антагонизм

ОСОБЕННОСТИ

Применяется для лечения филяриатозов – системных инвазий нитевидными круглыми гельминтами, паразитирующими преимущественно в лимфатической системе

Механизм действия: нарушает нервно-мышечную систему гельминтов, что ведет к гибели

Фармакокинетика

- всасывается в ЖКТ, ч/з кожу и конъюнктиву глаза
- распределяется в органы и ткани
- метаболизируется в печени
- выводится почками
- T/2 – 8 ч

ОСОБЕННОСТИ

НЛР:

- *Кожа*: сыпь, зуд, отеки (на лице)
- *ЖКТ*: тошнота, рвота
- *Тяжелые токсикоаллергические реакции*: энцефалит, кома, летальный исход
- *Глаза*: нарушение зрения до полной утраты (при онхоцеркозе)
- *Другие*: эозинофильный инфильтрат, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия

Показания:

- ✓ Лимфатические филяриатозы:
- бругиоз
- вухерериоз
- ✓ Онхоцеркоз

НИКЛОЗАМИД

ОСОБЕННОСТИ

- *Применяется* при инвазиях ленточными гельминтами, которые паразитируют в кишечнике
- *Неэффективен* при цистицеркозе и эхинококкозе
- *Спектр действия:* бычий цепень, карликовый цепень, широкий лентец
- *Фармакокинетика:* не всасывается в ЖКТ, выводится ч/з ЖКТ
- *Нежелательные лекарственные реакции:*
 - *ЖКТ:* боль, дискомфорт, тошнота
 - *Глаза:* светобоязнь
 - *Кожа:* зуд

НИКЛОЗАМИД

ПОКАЗАНИЯ

- Тениаринхоз
- Дифиллоботриоз
- Гименолепидоз

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ✓ Беременность
- ✓ Лактация
- ✓ Гиперчувствительность
- ✓ Язвенная болезнь
- ✓ Анемия

