**Лекция №** **7**

**Тема «**Противопротозойные средства»

**План лекции:**

1) Противомалярийные средства.

2) Этиология и патогенез малярии.

3) Характеристика противомалярийных средств, группы хинолины.

4) Диаминопиримидины.

5) Средства лечения различных протозойных инфекций (лямблиоза, балантидиаза, токсоплазмоза, трихомониаза).

## 6) Противоспирохетозные средства.

Противопротозойные средстваизбирательно действуют на определенные виды простейших – одноклеточных организмов с более сложной структурой клеток, чем бактерии. Это возбудители малярии, лямблиоза, амебиоза, трихомониаза, токсоплазмоза, лейшманиоза.

**Противомалярийные средства.**

Возбудителем малярии является малярийный плазмодий. Характеризуется приступами лихорадки, анемией, увеличением размеров печени и селезенки. Желтушность склер. Болезнь распространена в странах с жарким и влажным климатом. Известно 4 типа плазмодиев, каждый из которых вызывает разную форму малярии: 3-х дневная, 4-х дневная, тропическая и редкая форма «овале», зарегистрированная в Африке. Инкубационный период длится от 6 до 40 дней. Заражение происходит при укусе инфицированным комаром - самкой плазмодия-рода Анофелес. В условиях Росси эти комары не встречаются. Первыми симптомами является недомогание, слабость сухость во рту, затем возникает малярийный приступ, который длится 12-14 часов: озноб, жар, обильное потоотделение, высокая температура 40-41 с, боли в мышцах, головная боль, может быть рвота, понос. Часто сопровождается развитием почечной недостаточности. У ослабленных больных может развиться кома. Без лечения больной быстро погибает.

При укусе инфицированного комара, в кровь человека попадают паразиты, прошедшие в теле комара половой цикл развития (спорогония) - **спорозоиты**. С током крови они быстро достигают клеток печени – гепатоцитов. В результате деления одного спорозонта образуется 10 тысяч **мерозоитов** (этот процесс назывется шизогония- бесполый цикл развития в организме человека). Этот процесс протекает бессимптомно, затем тканевые мерозоиты проникают в эритроциты, где продолжают делиться, после окончания деления плазмодия происходит распад эритроцитов – и у человека начинается приступ малярийной лихорадки. Эритроцитарные мерозоиты снова проникают в эритроциты, где процесс бесполового размножения повторяется. Кроме бесполых мерозоитов, в крови человека формируются и половые формы плазмодиев гаметоциты или гамонты (мужские- микрогаметы, женские –макрогаметы).Их появление не проявляется какими либо симптомами, но является источником заражения при укусе комара, который и становится переносчиком инфекции другому человеку. При 4-х дневной и тропической малярии после шизогонии – деления в печени- паразиты полностью выходят из печени в кровь и дальнейшее их развитие происходит только в эритрацитах. При 3-х дневной малярии заражение происходит спорозоитами 2 видов: **тахиспорозоитами**, в таком случае инкубационный период короткий;

**брадиспорозоитами(гипнозоитами),** которые в печени находятся в латентном состоянии от 8-9 месяцев до 2 лет, после чего наступает стадия шизогонии и выход из печени в кровь, в эритроциты, т.е. инкубационный период длительный. При заражении обоими видами спорозоитов болезнь, кроме основных приступов малярийной лихорадки, сопровождается рецидивами.

**Хинолины.** Хлорохин «Хингамин», «Делагил»наиболее эффективное и широко применяемое противомалярийное средство. Вызывает гибель бесполых эритроцитарных форм всех видов плазмодиев. Так же действует гамонтоцидно. Применяют для лечения острых проявлений всех видов малярии и профилактики. Оказывает иммуносупрессорное действие и применяется для лечения коллагенозов (ревматоидный артрит, склеродермия, системная красная волчанка). При коротком курсе терапевтическими дозами не вызывает выраженных побочных эффектов, а при длительном приаенении вызывает много побочных эффектов.

**Гидроксихлорохин «Плаквенил» п**о химическому строению и действию схож с Хлорохином, но лучше переносится. При малярии назначают по схеме, начиная с ударной дозы(0.8) постепенно ее снижая.Так же назначают как иммуносупрессор при системной красной волчанке, ревматоидном артрите и др. коллагенозах. Обычно, хорошо переносится, но при длительном применении вызывает те же побочные эффекты как и хлорохин. Во время лечения необходимо следить за картиной крови.

**Диаминопиримидины.** Хлоридин «Дараприм»антипротозойное средство, эффективенв отношении плазмодиев малярии, токсоплазм, лейшманий. Подавляет развитие бесполых эритрацитарных форм всех видов плазмодиев, но действует медленнее Хлорохина. Вызывает повреждение гамонтов всех видов плазмодиев. Является антагонистом фолиевой кислоты. Ингибирует фермент дигидрофалат редуктазы, что блокирует превращение дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую, необходимую для развития паразитарных организмов. Применяется при лейшманиозе.

Так же назначают при остром и хроническом токсоплпзмозе (назначают циклами по 5 дней) и для профилактики врожденного токсоплазмоза назначают беременным, с 16-ой недели беременности но не ранее II триместра (проводят 3 курса с перерывом между ними 1 месяц).

**Средства лечения различных протозойных инфекций.** На территории России в качестве возбудителей многих протозойных инфекций фигурируют**лямблии, балантидии, токсоплазмы, трихомонады** (встречаются повсеместно), реже **амебы и лейшмании.** Некоторые из этих возбудителей (лямб­лии, балантидии, трихомонады) часто паразитируют в орга­низме здорового человека и при ослаблении защитных сил, повреждении слизистых, наличии других предпосылок стано­вятся источником инфекционного воспаления в местах обита­ния.

***Лямблиоз:*** источник животные и люди-носители; заражение через рот с водой и пищей; локализуются в кишечнике, вызывают его дисфункцию, проявляется катаральным энтероколитом, холангитом, холециститом. Средства лечения: метронидазол тинидазол, фуразолидон.

***Балантидиаз:*** - острый и хронический колит, до язвенного. Средства лечения: метронидазол, тинидазол, тетрациклины, мономицин.

***Токсоплазмоз:*** источник - больные животные (собаки, кошки, коровы, свиньи, грызуны), заражение через рот с водой, пищей (мясо, молоко, яйца), проявляется коньюктевитами, ринитами, бронхопневмонией, гастроэнтерит, лимфаденит, миокардит. Средства лечения: хлоридин, сульфадимезин, бисептол, клиндамицин, спирамицин, тетрациклины.

***Трихомоноз:*** источник – больные люди и носители, проявляетя, кольпитом и вульвовагинитом у женщин, уретритом у мужчин. Средства лечения: метронидазол, тинидазол, трихомонацид и др.

***Лейшманиоз*** — сравнительно редкое паразитарное забо­левание на большей части территории страны. В основном он «завозной» из стран Средней Азии и обусловлен миграцией населения. Источник – больные люди, собаки, грызуны, заражение с укусом москита. Различают кожную форму и вис-церальные (поражение костного мозга, печени, селезенки. Средства лечения: солюсурмин, меглюмин, стибиаз, пентамидин, метронидазол.

***Амебиаз:*** источник больные животные, люди, заражение через рот, локализация толстый кишечник, развивается амебная дизентерия, хр. язвенно-геморагический колит, после внедрения в сосуды- абсцессы печени, легких, мозга.

Терапия таких инфекций требует точного паразитологического диагноза. Среди этих средств можно выделить препараты, подавляющие многих паразитов: про­изводные *нитроимидазола* — *метронидазол, тинидазол* и др. Более узким спектром действия обладают *трихомонацид, солюсуръмин, меглюмин стибиаз, эметина гидрохлорид, хиниофон* и *пентамидин.*

***Метронидазол*** *(трихопол, метрогил, клион-Д, флагил) —* нитропроизводные имидазола. Обладает противотрихомонадным действием Кроме того вы­яснена активность его против анаэробных простейших — лям­блий, балантидий, амеб и не образующих спор анаэробных бактерий. Не оказывает сущест-венного действия на цистные формы паразитов. Препарат оказывает мощное паразитоцидное действие и вызывает гибель возбудителей в пределах суток в реально достижимых концентрациях. Принимают внутрь в таблетках (0,25 или 0,5) после еды 3 раза в день. Вы­пускается также в растворе для инъекций и в виде влагалищ­ных свечей. Наряду с ним для лечения протозойных инфекций могут назначаться другие нитроимидазолы — тинидазол, орнидазол.

*Пентамидин.* Синтетический препарат, эффективен при пневмоцистных пневмониях и лейшманиозе. Применяется па­рентерально, хорошо всасывается при внутримышечном вве­дении, При повторном примене­нии интенсивно накапливается в тканях в связи с медленным выделением. Может назначаться в форме ингаляций для про­филактики пневмоний у больных с иммунодефицитом и для лечения воспаления легких, вызванных пневмоцистами. В этом случае возможны кашель, одышка, бронхоспазм, сыпь, лихорадка. При парентеральном введении может возникать гипотензия, повышение уровня мочевины и креатина в плазме крови, гематурия, протеинурия, острый панкреатит, лейкопе­ния, анемия.

*Эметин —* алкалоид, выделенный из корня ипекакуаны, эффективное противоамебное средство. В терапевтических концентрациях он быстро убивает подвижные формы парази­тов, но практически не действует на цисты. Поэтому эметин быстро снимает острые проявления амебной дизентерии, но не предотвращает рецидивов. Препарат хорошо всасывается при различных путях введения и выделяется преимуществен­но толстым кишечником.

Эметин в больших количествах накапливается в печени, в несколько меньших обнаруживается в легких и в стенках ки­шечника, но почти не проникает в мозг. В связи с этим эметин эффективен при амебиазе печени, легких и кишечника, но не оказывает лечебного действия при поражении амебами голов­ного мозга. Эметин задерживается в организме, вследствие че­го при длительном применении его возможна кумуляция. По­бочные реакции — нарушение функций желудочно-кишечно­го тракта (потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в животе), периферической нервной системы (полиневриты).

*Хиниофон (ятрен) —* производное 8-оксихинолина с антипротозойным (преобладает) и антибактериальным действи­ем. Эффективен в отношении как подвижных амеб (уступает эметину), так и цист. Хиниофон сравнительно плохо всасыва­ется (12% дозы), в связи с чем, убивает лишь паразитов, лока­лизующихся в кишечнике. Не активен при амебных поражени­ях печени, легких, мозга.

Препарат обладает низкой токсичностью и в терапевти­ческих дозах хорошо переносится больными. Используется внутрь, в клизмах при язвенных колитах, амебной дизенте­рии, наружно в форме раствора, мазей, для лечения гной­ных ран, ожогов, в гинекологии.

*Трихомонацид* производное аминохинолина. Обладает высокой активностью в отношении трихомонад. Может на­значаться внутрь (по 0,3 г в сутки в 2—3 приема после еды), в вагинальных суппозиториях (0,05), в виде раствора для вли­вания в уретру (1% раствор по 10 мл в течение 5—6 дней).

В больших дозах и высоких концентрациях оказывает раздражающее действие на слизистые оболочки и может вы­звать появление обильных выделений и неприятных ощуще­ний в области влагалища и уретры.

*Солюсуръмин и меглюмин стибиаз (глюконтим) -* произ­водные пятивалентной сурьмы — наиболее эффективные и специфичные средства для лечения лейшманоза. В организме эти препараты восстанавливаются до трехвалентной сурьмы и в таком виде оказывают паразитоцидное действие на лейшманий, связывая сульфгидрильные группы ферментов. Обладают весьма высокой токсичностью и используются для лечения кожного и висцерального лейшма­ниоза в клинических условиях.

## Противоспирохетозные средства. Основное место в лечении сифилиса занимают препараты *бензилпенициллина.* Для этой цели используют как короткодействующие (бензилпенициллина натриевую или калиевую соль), так и длительно действующие препараты (новокаиновую соль бензилпенициллина, бициллины). Бензилпенициллин оказывает быстрое и выраженное трепонемоцидное действие. Развитие к нему устойчивости бледной трепонемы не отмечено. Препараты бензилпеницил­лина эффективны при сифилисе на всех его стадиях. Назначают их курсами, длительность которых определяется формой и стадией заболевания.

При непереносимости бензилпенициллина (например, в связи с аллергиче­скими реакциями) для лечения сифилиса можно использовать другие антиби­отики—тетрациклины, а также эритромицин и цефалоридин (цепорин). Однако по эффективности они уступают препаратам бензилпенициллина.

Помимо антибиотиков, при лечении сифилиса применяют *препараты висмута.* К ним относятся бийохинол (8% взвесь йодовисмутата хинина в нейтрализованном персиковом масле) и бисмоверол (взвесь основной висмутовой соли моновисмутвинной кислоты в нейтрализованном персико­вом масле), а также хорошо растворимый в воде пентабисмол. В отличие от антибиотиков спектр действия препаратов висмута ограничивается воз­будителем сифилиса. По активности они уступают бензилпенициллину. Трепонемостатическое действие их связывают с угнетением ферментов, содержащих сульфгидрильные группы. Терапевтический эффект препаратов висмута раз­вивается значительно медленнее, чем бензилпенициллина. Из желудочно-ки­шечного тракта препараты висмута не всасываются, в связи, с чем их вводят внутримышечно. Выделяются препараты висмута преимущественно почками, а также в небольших количествах кишечником и потовыми железами. Приме­няют препараты висмута при всех формах сифилиса. Побочные эффекты наблюдаются относительно редко. Чаще всего они возникают в случае применения пентабисмола, при введении которого концен­трации висмута в крови и тканях нарастают значительно быстрее, чем при использовании бийохинола или бисмоверола. Типично для действия этих препаратов появление темной каймы по краю десен (так называемая вис­мутовая кайма). Возможно развитие гингивита, стоматита, колита, диареи, дерматита. Редко наблюдаются поражения почек и печени. Инъекции пентабисмола могут быть болезненны, поэтому его целесообразно вводить с рас­творами новокаина.

При применении препаратов висмута необходимо следить за состоянием слизистой оболочки полости рта, функцией почек и печени.

В поздних стадиях сифилиса для ускорения рассасывания гумм назначают *соединения йода.*

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1. Что является возбудителем малярии?

2. Каковы симптомы малярийной лихорадки?

3. Какие протозойные инфекции встречаются в нашем регионе?

4. Какие средства является основным при лечении сифилиса?

5. Какие препараты используют для лечения сифилиса при аллергических реакциях в анамнезе?

**Рекомендуемая литература:**

**Обязательная:**

1. [Фармакология с рецептурой : учебник для медицинских и фармацевтических училищ и колледжей / под ред. В. М. Виноградова. - 5-е изд., испр. - СПб. : СпецЛит, 2009. - 864 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785299004021.html)

2. [Фармакология с общей рецептурой : учеб. / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 240 с. : 26 ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970414378.html)

3. [Фармакология с общей рецептурой : учебник / Д. А. Харкевич. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 464 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970416662.html)

**Дополнительная:**

**1**. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-16-е изд., перераб., испр. И доп.-М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010.-1216с.

**2**. [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970425183.html)

**3.** [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970407103.html)

**4**. [Фармакология: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 400 с.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN5970402605.html)

**5.** [Фармакология : учебник. - 10-е изд., испр., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408506.html)

**6.** [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учебное пособие / Д. А. Харкевич, Е. Ю. Лемина, В. П. Фисенко, О. Н. Чичен ков, В. В. Чурюканов, В. А. Шорр ; под ред. Д. А. Харкевича. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 488 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970412824.html)

**7**. [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие / Р.Н. Аляутдин, Т.А. Зацепилова, Б.К. Романов, В.Н. Чубарев. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 400 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970410561.html)

**8.** [Основы фармакологии : учебник. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408964.html)

**Интернет-ресурсы:**

1.Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента (Электронный ресурс) URL: [http://www.rlsnet.ru/book Pharmacology.htm](http://www.rlsnet.ru/book%20Pharmacology.htm)

**Электронные ресурсы:**

1.Электронная библиотека по дисциплине. Лекция по теме: **«**Противопротозойные средства».