В октябре 2015 года объявлены лауреаты Нобелевской премии по медицине и физиологии – американский (ирландский) паразитолог Уильям Кемпбелл (William C. Campbell) и японский микробиолог Сатоси Омура (Satoshi Ōmura). Вторую половину премии получит китайский врач, специалист по народной медицине Юю Ту (Youyou Tu). Лауреаты 2015 года удостоились этой чести за новые средства лечения болезней человека, вызываемых паразитическими организмами. Сатоси Омура искал новые штаммы бактерий (стрептомицетов) в почвах Японии, отбирая наиболее перспективные биоактивные компоненты. Паразитолог Уильям Кемпбелл приобрел культивированные Омурой бактерии и выяснил, что одна из них (Streptomyces avermitilis) крайне эффективна против паразитов людей и животных. На основе биоактивного вещества этих микроорганизмов ученые создали препарат авермектин (а затем и более эффективный ивермектин). Благодаря этим лекарствам удалось нанести мощный удар по двум тяжелым заболеваниям – онхоцеркозу (речной слепоте) и слоновой болезни. Китаянка Юю Ту начала свою работу во время китайской культурной революции, в конце 1960-х годов. В то время Китай помогал Северному Вьетнаму бороться с США, а малярия была одним из главных причин смертности на фронте. По личной просьбе Хо Ши Мина Мао Цзэдун создал секретный проект по поиску нового лекарства, так как традиционные способы борьбы с малярией (хинин и хлорохин) оказались уже не столь эффективны. Юю Ту была назначена главой отдела, который занимался народными средствами лечения. Она собрала 240 традиционных рецептов и испытала их на лабораторных мышах. Наиболее эффективным оказался экстракт растения Artemisia annua (полынь однолетняя), который содержит вещество артемизинин. Именно он, убивая малярийных паразитов на ранней стадии их развития, стал основным современным антималярийным препаратом. В качестве своеобразного эха на указанное событие наш журнал представляет вниманию читателей лекцию академика НАН РК Муминова Т.А., посвященную обзору современных противопаразитарных средств в медицине.

УДК 615.284

Т.А. МУМИНОВ

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Казахская медицинская Ассамблея, Академия наук клинической и фундаментальной медицины РК, г. Алматы

ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫХ СРЕДСТВ

Гельминтозы *(от греч. helmins – червь, гельминт) – группа наиболее распространенных и массовых паразитарных болезней, возникающих в результате сложных взаимоотношений между паразитом-гельминтом и организмом хозяина. Эти болезни иногда называют глистными инвазиями. У человека паразитируют 287 видов гельминтов, из которых около 70 видов имеют широкое распространение. В странах СНГ около 30 видов имеют широкий ареал в отдельных регионах или распространены повсеместно.*

Протозоозы, вызываемые простейшими (Protozoa), широко распространены на земном шаре. В различных органах и тканях человека паразитируют и размножаются около 50 видов простейших, вызывающих заболевания различной степени тяжести. Большинство болезней, вызываемых простейшими, в настоящее время представляют особую значимость в связи с ВИЧ-инфекцией в виде СПИД-ассоциированных заболеваний (токсоплазмоз, пневмоцистоз, криптоспоридиоз и др.).

Знание биологических свойств паразитов, жизненного цикла развития имеет важное значение для понимания патогенеза болезни, механизма развития и проявлений эпидемического процесса (путей и факторов передачи), их выживаемости во внешней среде, методов их индикации и т.д.

Принимая во внимание указанные выше факторы в предлагаемой вниманию читателей лекции дан обзор современных противогельминтных и противопротозойных препаратов наряду с кратким описанием этиологии, патогенеза рассматриваемых паразитарных заболеваний.

Ключевые слова: *протозойная инфекция, простейшие, гельминты, противопротозойные препараты, противогельминтные препараты.*

АНТИПРОТОЗОЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Протозойные инфекции широко распространены в тропических и субтропических странах с низким уровнем санитарных условий, гигиенической культуры и неадекватным контролем над путями заражения. С интенсификацией туризма и деловых контактов протозойные заболевания – малярия, амебиаз, лейшманиоз, трипаносомиаз, трихомониаз, гиардиаз – не ограничиваются определенными географическими пределами. Простейшие являются эукариотами, и метаболические процессы в них интенсивнее, чем у бактериальных агентов, и схожи с таковыми у хозяина. Вследствие указанных причин лечение протозойных инфекций представляет гораздо более трудную задачу [5, 7]. Антипротозойные препараты оказывают серьезные токсические эффекты на организм человека, особенно на клеточные системы с высоким уровнем метаболизма – нейроны, клетки

Контакты: Муминов Талгат Аширович, д-р мед. наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы. Тел. +7 727 272 78 52, +7 777 211 90 97, e-mail: tamuminov@mail.ru

Contacts: Talgat Ashirovich Muminov, MD, Professor Phthisiopulmonology Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Ph. +7 727 272 78 52, +7 777 211 90 97, e-mail: tamuminov@mail.ru

тубулярной части почек, кишечные клетки, клетки костного мозга [2, 6, 8, 9]. Большинство из этих лекарственных средств не показано беременным женщинам.

ХИМИОТЕРАПИЯ АМЕБИАЗА

Амебиаз (амебная дизентерия) – инфекционное поражение кишечника, вызванное Entamoeba histolytica (рис. 1). Болезнь может протекать в острой и хронической формах, а клиника варьирует от отсутствия симптомов и легкой диареи до тяжелой (фулминатной) дизентерии. Диагноз устанавливается на основе обнаружения инфекционного агента в свежих фекалиях. Лечения требуют как острые формы заболевания, так и асимптомные формы. Пациенты с асимптомной формой могут перейти в категорию носителей и служить источником заражения окружающих в будущем.

Жизненный цикл Entamoeba histolytica. Entameba histolitica существует в двух формах: споры, способные выживать вне организма хозяина, и лабильные, но инвазивные трофозоиты, не способные жить вне организма хозяина. Споры попадают в организм через фекально загрязненную пищу, проникая в кишечное пространство, где трофозоиты высвобождаются из спор. Размножаясь, они инвазируют и повреждают (изъязвляют) кишечную стенку или питаются кишечными бактериями. Одним из методов лечения рассматриваемой патологии является назначение тетрациклиновых антибиотиков, которые снижают количество внутрикишечных бактерий, лишая амебу питания. Трофозоиты медленно переносятся в сторону прямой кишки, где они переходят

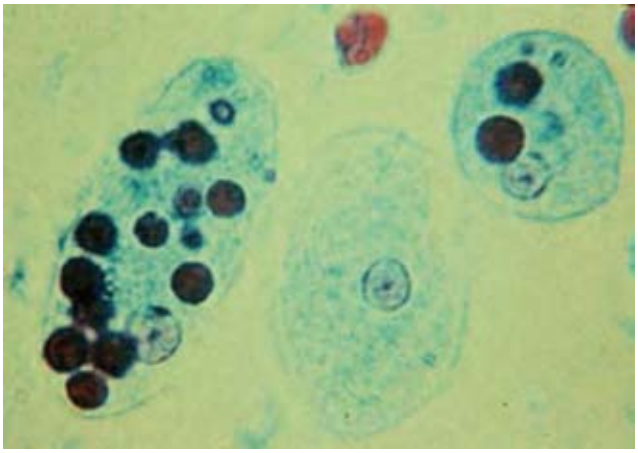


Рисунок 1 – Дизентерийная амеба (Entamoeba histolytica). Трофозоиты с поглощенными эритроцитами

в спорообразную форму и выводятся с калом. Большое количество трофозоидов толстой кишки может привести к системной инвазии [2, 5, 7, 9]. Интегрированная схема жизненного цикла паразита представлена на рис. 2.

Классификация противоамебных препаратов

Терапевтические агенты делятся на люминальные и системные или смешанные, в зависмости от места, где препарат эффективен. Так люминальные амебациды эффективны в пространстве кишечника, в то время как системные препараты в кишечной стенке и печени. Смешанные

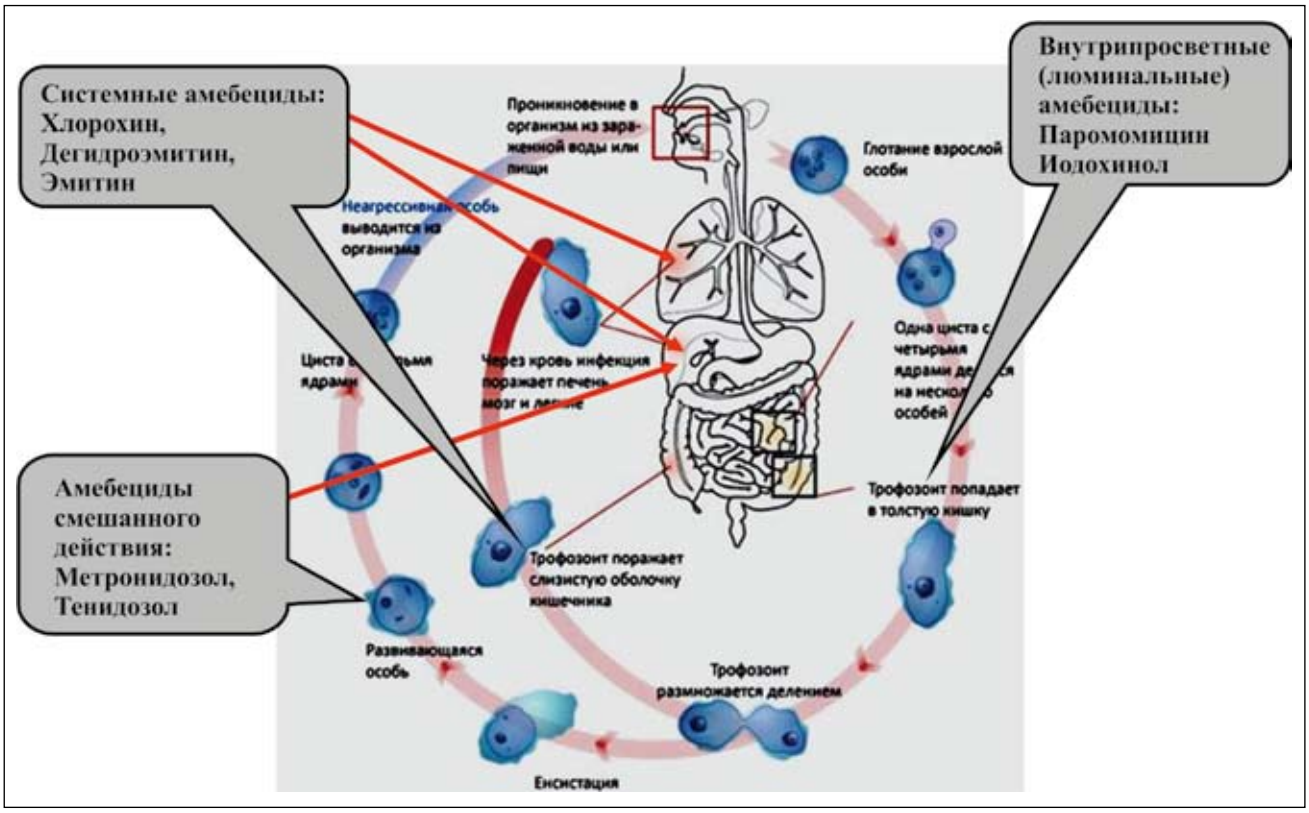


Рисунок 2 – Схема жизненного цикла Entamoeba histolytica с точками приложения лекарственных средств

препараты эффективны независимо от места локализации процесса. Вместе с тем, для действия внутри кишечника их концентрация недостаточна.

Амебацидные препараты смешанного действия. Метронидазол – нитроимидазол – препарат выбора среди амебацидов смешанного действия. Необходимо отметить, что метронидазол эффективен против Giardia lamblia, Trihomonas vaginalis, анаэробных кокков, бактериоидов. Метронидазол также препарат выбора при псевдомембранозных колитах, вызванных грампозитив-ной Clostridium difficile.

Механизм действия. Как и некоторые другие простейшие, амебы имеют ферродоксиноподобный электронно-транспортный протеин, отличающийся низкоредоксным потенциалом и участвующий в элиминации метаболических электронов. Нитрогруппа метронидазола способна работать как электронный акцептор, образуя восстановленное соединение, токсичное при взаимодействии с белками и ДНК паразита.

Фармакокинетика. Метронидазол полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Препарат обычно назначается в сочетании с люминальными препаратами (иодохинол, паромомицин). Эта комбинация эффективна в 90% случаев. Метронидазол хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма. Терапевтическая концентрация создается во влагалище, семенной жидкости, слюне, грудном молоке, СМЖ. Метаболизация препарата происходит в печени путем окисления боковых цепей метронидазола оксидазами со смешанными функциями и последующей глюкуронизацией. Совместное лечение с индукторами печеночных ферментных систем, такими как фенобарбитал, усиливает метаболизацию препарата. И напротив, средства, подавляющие эту энзимную систему (циметидин), удлиняют период полураспада метронидазола в плазме. У больных с сильной печеночной дисфункцией происходит накопление препарата. В конечном итоге метронидазол выводится с мочой.

Побочные реакции. Наиболее часто встречаются тошнота, рвота, боли в эпигастрии и спазмы в животе. Неприятный вкус во рту также нередкость. Возможно развитие монилиаза (грибковое поражение полости рта и т. д). Редко наблюдаются неврологические симптомы – головокружение, дизориентация, онемение или парестезии в конечностях. Последнее – показание для отмены препарата. При приеме с алкоголем наблюдается дисульфирам- подобный эффект.

Устойчивость к метронидазолу не является клинической проблемой, хотя существуют сведения об устойчивых штаммах трихомонад. Тинидазол является препаратом второго поколения нитроимидазолов и аналогичен метронидазолу по спектру действия, фармакокинетике, побочным реакциям. Курс лечение более короткий, хотя стоимость препарата выше.

ЛЮМИНАЛЬНЫЕ АМЕБАЦИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

После окончания лечения инвазивных кишечных и внекишечных форм амебиаза назначаются такие агенты, как иодохинол, дилоксанида фуроат или паромомицин для лечения участков асимптомной колонизации.

Иодохинол. Галогенизированный 8-гидроксихинолон обладает амебацидностью и эффективен в отношении люминальных трофозоитов и спор. Побочные эффекты включают высыпания, диарею, дозозависимую нейропатию, включая неврит глазного нерва. Длительное применение препарата не показано.

Паромомицин – аминогликозидный антибиотик, эффективный только против кишечных (люминальных) форм E.histolytica и ленточных червей, поскольку плохо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Этот препарат альтернатива при лечении криптоспоридиоза. Паромомицин – амебацидный препарат прямого действия, хотя одновременно уменьшает количество внутрикишечной флоры. Прямой эффект обусловлен воздействием на мембрану и усилением ее проницаемости. Гастроинтестинальный дистресс и диарея – главные побочные реакции при применении паромомицина.

СИСТЕМНЫЕ АМЕБАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА

Эти лекарства необходимы для лечения амебных печеночных абсцессов и поражения кишечной стенки.

Хлорохин. Используется в комбинации с метронидазолом и дилоксанида фуроатом. Эффективно применяется для профилактики и лечения абсцесса печени, но не для лечения поражения кишечной стенки. Хлорохин – широко используемое средство для терапии малярии.

Эметин и дегидроэметин – альтернативные препараты для лечения амебиаза. Они ингибируют синтез белка, блокируя элонгацию синтезируемой цепочки. Предпочтительно вводить препарат внутримышечно. Эметин концентрируется в печени, где может находиться до месяца после приема одной дозы. Период полураспада в плазме крови до 5 дней. Использование алкалоидов таволги ограничено их токсичностью. Не следует назначать их для лечения на период более 5 дней. Среди неблагоприятных эффектов болезненность в месте инъекции, преходящая тошнота, кардиотоксичность (аритмия, сердечная недостаточность), мышечная слабость, головокружение и высыпания [6, 7, 8, 9].

ХИМИОТЕРАПИЯ МАЛЯРИИ

Малярия – острое инфекционное заболевание, вызываемое четырьмя разновидностями малярийного плазмодиума. Паразит передается через укус самки москита рода Anopheles, который распространен во влажной болотистой местности (рис. 3). Plasmodium falciparum – наиболее опасная разновидность простейшего паразита, которая обусловливает острые, тяжелые формы заболевания с высокой лихорадкой, ортостатической гипотензией, массивным эритроцитозом (увеличение числа набухших эритроцитов с красноватым лимбом, рис. 4).

Инфицирование ведет к обструкции капилляров и может быть причиной смерти, если лечение назначено несвоевременно. Plasmodium vivax вызывает относительно легкие формы болезни. Plasmodium malariae встречается достаточно часто в тропических зонах, в отличие от Plasmodium ovale.

Устойчивость москитов к инсектицидам, а паразитов к лекарственным препаратам ставит новые задачи перед

Рисунок 3 – Москит **Anopheles stephensi**

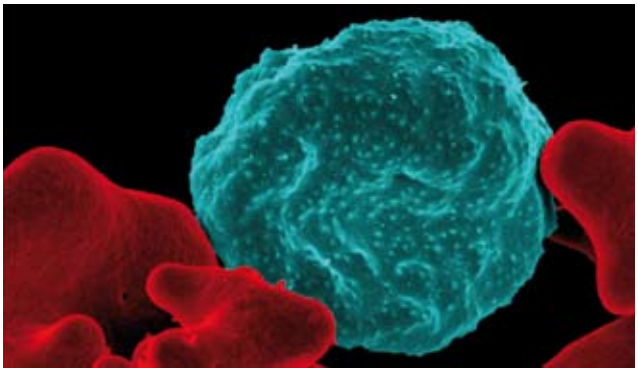


Рисунок 4 – Эритроциты, инфицированные малярийным плазмодиумом

клиницистами, в особенности в случаях с Plasmodium falciparum [5, 9].

Жизненный цикл малярийного паразита

При укусе человека инфицированным москитом спорозоиты плазмодиума попадают в кровеносное русло (рис. 5). Они мигрируют с током крови в печень, где формируют спорообразные структуры, содержащие тысячи мерозоитов. Диагноз основывается на обнаружении паразита в периферической крови. После выхода из печени мерозоиты внедряются в эритроциты, становясь трофозоитами, использующими гемоглобин как питательное средство. Размножаясь, трофозоиты формируют новые мерозоиты. Клетки крови разрушаются, а мерозоиты внедряются в новые эритроциты. Часть мерозоитов становится гаметоцитами, вновь попадая с кровью в организм москита, укусившего хозяина. Цикл, описанный выше, повторяется

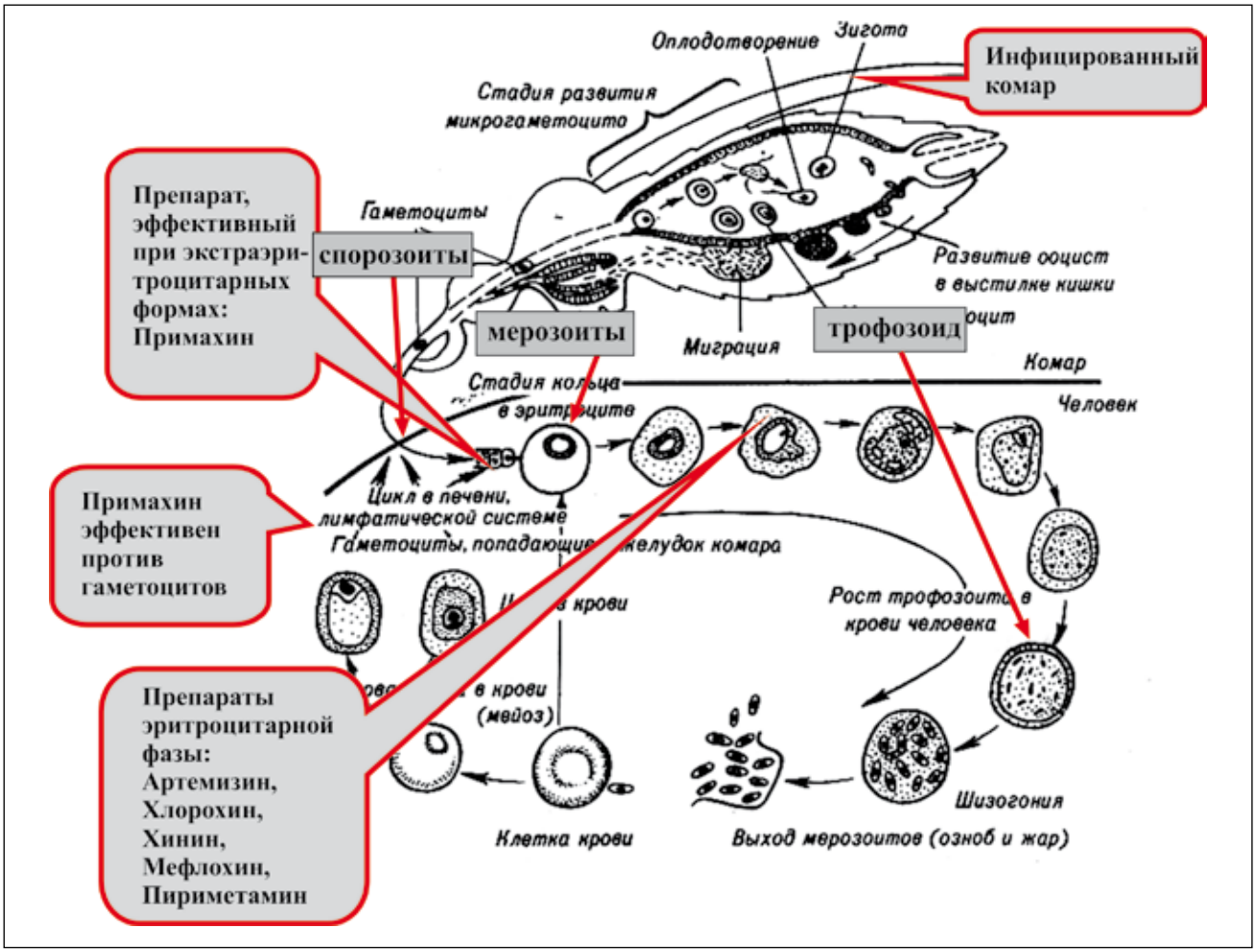


Рисунок 5 – Жизненный цикл малярийного комара с точками приложения лекарственных средств

сначала с преобразованием гаметоцита в спорозоит. Эффективность химиотерапии зависит от формы существования и стадии жизненного цикла паразита (рис. 5).

Тканевые шизонтоциды

Примахин – это 8-аминохинолин, уничтожающий первичные экзоэритроцитарные формы P. falciparum и P. vivax и вторичные экзоэритроцитарные формы возвратной малярии (P. vivax и P ovale). Необходимо отметить, что примахин является единственным препаратом, уничтожающим и P. vivax, и P ovale. Последние могут сохраняться в печени во внеэритроцитарной форме даже тогда, когда эритроцитарные формы паразитов элиминированы. Гаметоцитарные формы всех четырех видов плазмоидов разрушаются, тем самым предотвращается их созревание позднее в организме москитов. Цепочка передачи паразита прерывается. Примахин не эффективен при эритроцитарных стадиях болезни, поэтому его сочетают с кровяными шизонтоцидами – хлорохином, хинином, мефлохином, пириметамином.

Механизм действия не до конца понятен. Метаболиты примахина выступают в роли оксидантов, ответственных за шизонтоцидное действие препарата и одновременно за гемолитический эффект, образование метгемоглобина, что рассматривается как токсический эффект.

Фармакокинетика. Примахин хорошо всасывается при приеме через рот и не концентрируется в тканях, быстро окисляясь во многие, в основном в дезаминированные соединения. Который из последних обладает шизонтоцидным действием, не ясно.

Побочные эффекты. Встречаются редко, за исключением больных с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Другие побочные эффекты наблюдаются после приема больших доз препарата в виде абдоминального дискомфорта, особенно при сочетании с хлорохином. Редко бывает метгемоглобинемия. Гранулоцитоз или гранулоцитопения бывают у пациентов с артритами и волчанкой. У всех плазмодиев может возникнуть устойчивость к примахину.

Кровяные шизонтоциды

Хлорохин – это синтетический 4-аминохинолин, явившийся основой для химиотерапии малярии и до сих пор остающийся препаратом выбора при эритроцитарной форме, вызванной P. falciparum. Исключение составляют случаи с устойчивыми штаммами. Препарат чрезвычайно активен в отношении бесполых форм плазмодия, но вместе с тем он менее эффективен при малярии P. vivax. Хлорохин также используется для терапии внекишечных форм амебиаза. Противовоспалительное действие хлорохина используется при лечении ревматоидного артрита и при дискоидной эритематозной волчанке.

Механизм действия. Детальный механизм эффективности хлорохина при малярии не до конца выяснен. После

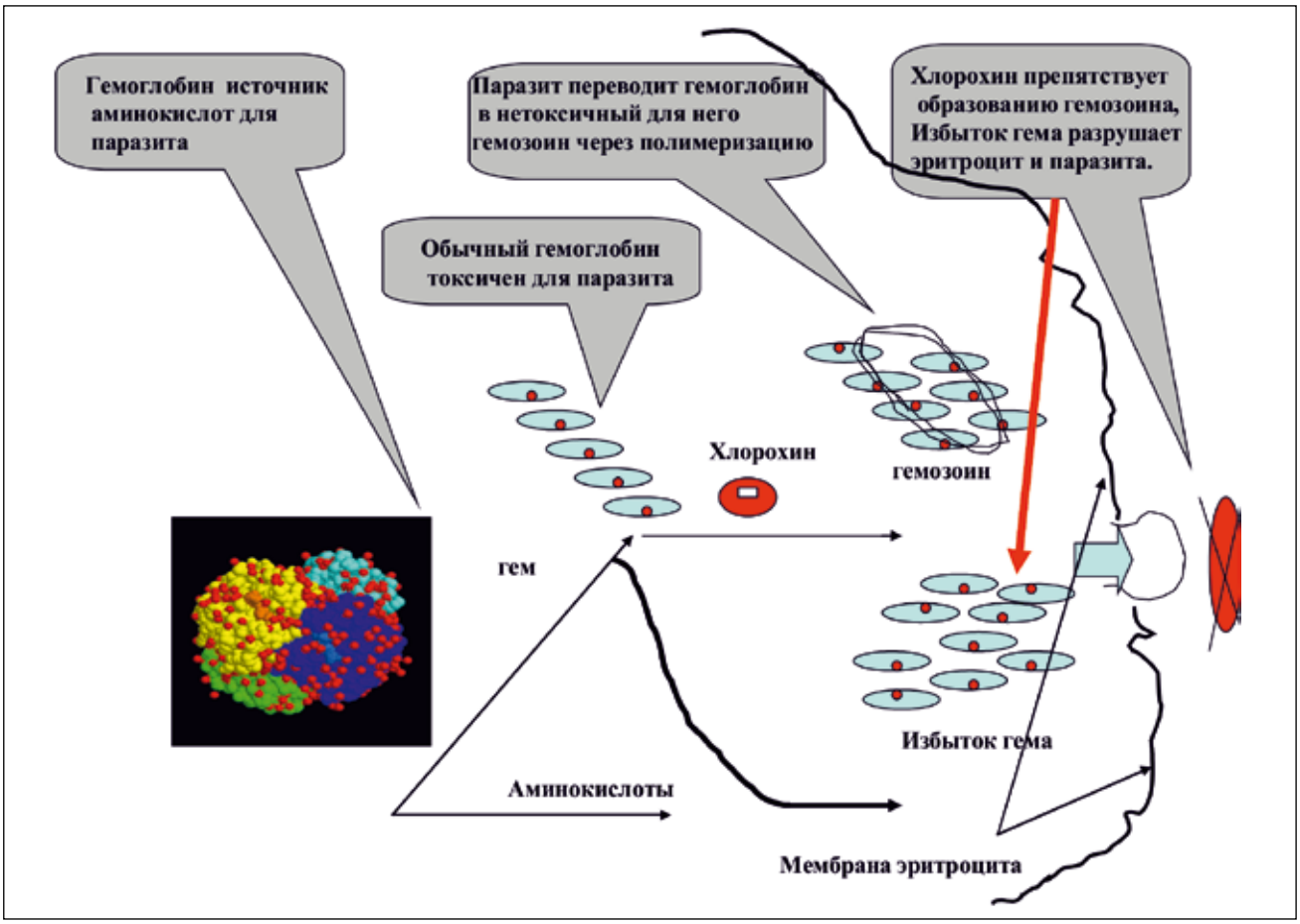


Рисунок 6 – Механизм действия хлорохина на малярийный плазмодиум

проникновения через эритроцитарную и плазмоидную мембраны хлорохин (слабая щелочь) концентрируется в кислых пищевых вакуолях паразита преимущественно посредством ионных ловушек. Именно в этих вакуолях паразит переваривает эритроцитарный гемоглобин хозяина для получения необходимых аминокислот. При концентрировании препарата в вакуолях происходит выделение большого количества растворимого гема (феррипротопорфирин IX), который токсичен для паразита. Для собственной защиты паразит полимеризует гем до гемозоина (пигмент), который секвестрируется в вакуолях. Хлорохин специфично связывается с гемом, препятствуя полимеризации гема в гемозоин. Повышение РН и накопление гема приводят к окислительному разрушению и паразита, и эритроцита (рис. 6). Связывание с гемом и препятствование полимеризации гема являются, вероятно, общим механизмом для эффективного воздействия на паразит таких разных препаратов, как хлорохин, хинидин, мефлохин.

Фармакокинетика. Хлорохин быстро и полностью всасывается при приеме внутрь. Четырех дней приема препарата достаточно для лечения болезни. Лекарство концентрируется в эритроцитах, печени, селезенке, почках, легких, меланинсодержащих тканях и лейкоцитах. Средство проникает в ЦНС и проходит сквозь плаценту. Хлорохин деалкилируется оксидазами печени со смешанной функцией, тем не менее, некоторые метаболиты сохраняют антималярийные свойства. И сам препарат, и его метаболиты выводятся с мочой.

Побочные эффекты минимальны при малых дозах. Желудочно-кишечные расстройства, зуд, головная боль и неясное зрение наблюдаются при повышении дозировок препарата.

Смещение ногтей с ногтевого ложа и повреждение слизистых могут проявляться при длительном приеме препарата. Хлорохин с осторожностью применяется при печеночной и желудочно-кишечной дисфункциях, при появлении неврологических симптомов и нарушениях в системе кроветворения. Хлорохин влияет на показатели ЭКГ больного. Препарат может вызвать обострение дерматитов при сочетанном применении с фенилбутазоном и препаратами золота. Больным с псориазом и порфирией препарат противопоказан.

Устойчивость. Может стать значительной клинической проблемой для регионов с распространенной малярией. Устойчивые формы P. falciparum обусловлены полигенными сдвигами и демонстрируют высокую степень резистентности. В этих случаях применяют комбинированную терапию с хинином, пириметамином и сульфонамидом (сульфадоксин).

Мефлохин – многообещающий препарат для самостоятельного лечения резистентных форм малярии Plasmodium falciparum. Механизм действия окончательно не установлен, но, как и хинин, он, вероятно, поражает мембраны паразита. Но и к этому препарату возникает устойчивость.

Мефлохин хорошо всасывается, последовательно концентрируясь в печени и легких. Препарат имеет большой период полураспада (17 дней) и может долго циркулировать в энтеро-гепатическом и энтеро-гастральном циркуляторных кругах. Лекарство подвергается интенсивной метаболизации. Большая часть выводится с фекалиями. Побочные эффекты разнообразны – от тошноты, рвоты и головокружения до дизориентации, галлюцинаций и депрессии. Нарушения показателей ЭКГ и даже остановки сердца возможны при одновременном назначении с хинином и хинидином.

Хинин – препятствует полимеризации гема, вызывая гибель эритроцитарных форм паразита. Препарат является лекарственным средством резерва для тяжелых форм болезни в случае устойчивости к хлорохину. После приема внутрь хорошо распределяется по организму, проникая и сквозь плаценту. Побочные реакции выражаются в синдроме, включающем в себя тошноту, рвоту, шум в ушах и головокружение. Реакции эти преходящи и не являются причиной для отмены препарата. Хинин потенцирует действие препаратов, блокирующих нейромышечную проводимость, и увеличивает уровень дигоксина при одновременном с ним назначении. Всасывание хинина замедляется при назначении алюминийсодержащих антацидов. Обладает тератогенным действием.

Артемизинин – это препарат полыни (рис. 7). Применяется для лечения малярии и лихорадочных состояний в течение 2000 лет. Артемизинин применяется при лечении лекарственно-устойчивых форм малярии (P. falciparum). Антимикробное действие артемизинина обусловлено продукцией свободных радикалов внутри пищевых вакуолей плазмодиума. Предполагают так же, что препарат ковалентно связывается с белками плазмодиума, повреждая их. Артемизинин можно вводить через рот, ректально и внутривенно. Короткий период полураспада делает предпочтительным прием препарата для профилактики. Он метаболизируется в печени и выводится преимущественно с желчью. Побочные реакции включают тошноту, рвоту, диарею. Но в целом препарат неплохо переносится. Высокие дозы нейротоксичны и вызывают изменения на ЭКГ в виде удлинения QT.

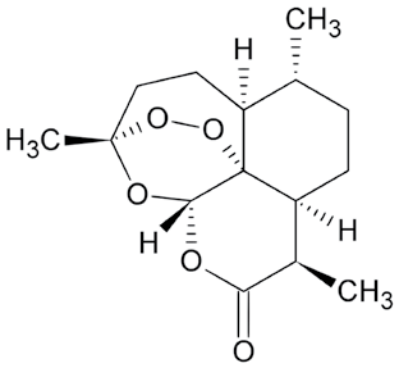


Рисунок 7 – Схема химической структуры артемизинина

Пириметамин – кровяной шизонтицид и спороноцид – является антифолатным агентом, применяемым для радикального лечения. Пириметамин эффективен так же, как спороноцид, в кишке москита, куда он попадает вместе с поглощенной кровью хозяина. Кровяной шизонтицид ингибирует дигидрофолат редуктазу плазмодия в гораздо меньших концентрациях, нежели ее человеческий аналог. Подавление реакции лишает плазмодиум тетрагидрофо-

Ю Ту – нобелевский лауреат, автор артемизинина

лата, необходимого для синтеза пуринов и пиримидинов. Тетрагидрофолат, как известно, необходим также для взаимопреобразования некоторых аминокислот. Пириметамин эффективен против P.falciparum при монотерапии. В комбинации с сульфонамидами он используется против P. malariae и Toxoplazma gondii. При развитии пириметамин-обусловленной мегалобластической анемии применяют лейковорин. Некоторые схемы назначения противомалярийных препаратов представлены на рисунке 8.

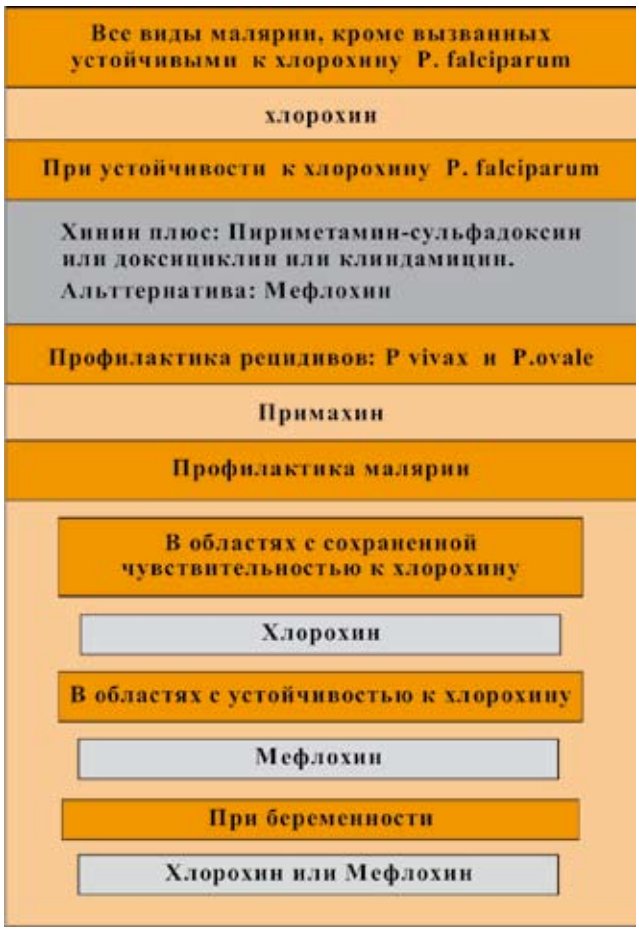


Рисунок 8 – Схемы назначения противомалярийных препаратов

ХИМИОТЕРАПИЯ ТРИПАНОСОМОЗОВ

Трипаносомозы, известные как африканская и американская сонная болезни, – нередко фатальная патология, вызываемая трипаносомами. При африканской болезни этиологические факторы (T. brucei gambiense, T. brucei rhodiense) растут и развиваются в крови. Паразит проникает в ЦНС и спинной мозг, вызывая летаргию (продолжительный сон). Американский вариант вызывается T. cruzi и встречается в Южной Америке (рис. 9).

Меларсопрол. Препарат трехвалентной ртути. Предназначен для лечения болезни в продвинутых стадиях и смертелен для паразита.

Механизм действия обусловлен взаимодействием препарата с сульфгидрильными группами различных веществ паразита и хозяина. Ферменты паразита могут быть более чувствительны к меларсопролу, нежели таковые у хозяина. Вследствие этой особенности, при использовании препарата преимущественно страдают клетки паразита. Большая проницаемость в клетки паразита также обусловливают эффективность меларсопрола.

Фармакокинетика. Препарат вводится внутривенно тонкой иглой, несмотря на то, что меларсопрол всасывается из желудочно-кишечного тракта. Поскольку меларсопрол обладает сильным раздражающим действием, необходимо не допускать

Рисунок 9 – Виды трипаносомозов

инфильтрации окружающей место инъекции ткани. Достаточная трипаносомоцидная концентрация создается в СМЖ, куда пентамидин не проникает. Вследствие последнего факта меларсопрол является препаратом выбора как при лечении T. brucei rhodiense, которые легко проникают в ЦНС, так и при терапии менингоэнцефалитов, вызванных T. brucei gambiense. Организм хозяина окисляет меларсопрол в относительно нетоксичное, пятивалентное соединение. Меларсопрол имеет короткий период полураспада и выводится с мочой.

Побочные реакции при применении меларсопрола – серьезная клиническая проблема. Могут проявиться признаки энцефалопатии уже вскоре после начала лечения. Впрочем, в большинстве случаев, эти проявления утихают. Довольно редко, но энцефалопатия может быть фатальна. Повышенная чувствительность к препарату выражается в виде лихорадки после инъекции препарата. Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота) могут быть минимизированы при воздержании от пищи перед приемом препарата и после инъекции лекарственного средства. Меларсопрол противопоказан больным с простудой (гриппом). Гемолитическая анемия встречается у больных с недостаточностью глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы.

Пентамидин изетионат активен против простейших инфекций, включая T. brucei gambiense, при которой он используется на гематологической стадии. T. cruzi устойчивы к препарату. Пентамидин эффективен также при системных бластомикозах и инфекциях, вызванных Pneumocystis carinii (jiroveci). Последняя в настоящее время рассматривается как грибковая инфекция, но не поддается лечению с помощью противогрибковых препаратов. Триметаприм-сульфометоксазол более предпочтителен при этой инфекции. Тем не менее, при аллергии к триметаприм-сульфометоксазолу и отсутствии эффекта пентамидин остается в арсенале лечения пневмоцистных пневмоний, особенно у больных со СПИД. Он также является альтернативным препаратом к стибоглюконату при лечении лейшманиозов.

Механизм действия. T. brucei используют пентамидин своей энергозави-симой высокоаффинной системой потребления. Резистентность связана с не-способностью к накоплению препарата. Кроме того, существуют предположения, что пентамидин связывается с ДНК паразита, вмешиваясь в процесс синтеза РНК, ДНК, фосфолипидов и белка.

Фармакокинетика. Свежий раствор пентамидина вводится внутримышечно или в виде аэрозоли. Внутривенных введений следует избегать из-за резкого падения давления и тахикардии. Лекарство, концентрируясь в печени, почках, сохраняется там длительное время. Пентамидин, как было указано выше, не проникает в СМЖ и не эффективен при менингоэнцефалитах, вызванных трипаносомами. Препарат не метаболизируется и плохо выводится из организма. Период полураспада 5 дней.

Побочные реакции. Может иметь место серьезная почечная недостаточность, хотя она проходит при прекращении приема пентамидина.

Нифуртимокс. Применяется только при острой форме инфекции T. cruzi (болезнь Чагаса). Нифуртимокс подавляет инфекцию, но не уничтожает ее. Будучи нитроароматическим соединением, нифуртимокс, подвергаясь восстановлению, генерирует свободные кислородные супероксид радикалы и перекись водорода. Эти радикалы высокотоксичны для T. cruzi. В последней отсутствует каталаза. Клетки хозяина защищены каталазой, супероксиддисмутазой, глютатионпероксидазой (рис. 10). Нифуртимокс после приема через рот хорошо абсорбируется и выводится из организма с мочой. Побочные реакции встречаются у пожилых пациентов при длительном применении. Существует повышенная чувствительность немедленного (анафилаксия) и замедленного типов. Последняя выражается в виде дерматитов, иктеричности склер и кожных покровов. Желудочно-кишечные расстройства могут быть достаточно сильными и привести к значительной потере веса. Сравнительно часто встречаются нейропатии и расстройства ЦНС. Клеточный иммунитет снижается при лечении нифуртимоксом.

Сурамин. Используется преимущественно для профилактики и раннего лечения африканского трипаносомоза. Соединение с большой реактоспособностью, ингибирует многие ферменты, вовлеченные в энергометаболизм (глицерол-фосфатдегидрогеназа). Этот механизм является, по-видимому, основным, обусловливающим трипаноцидную активность. Лекарство может быть введено внутривенно. После введения долго находится в соединении с белками плазмы крови, может накапливаться в печени и в проксимально – тубулярных отделах почек. В процессе лечения больные должны находиться под пристальным контролем, особенно те, кто нуждается в посторонней помощи из-за слабости. Дополнительно могут иметь место такие побочные реакции, как тошнота, рвота, шок, потеря сознания, острый отек Квинке, неврологические проблемы (парестезии, фотофобии, отеки век, повышенная чувствительность рук и ног). Альбуминурия допустима, но появление в моче цилиндров и гематурия являются абсолютными показаниями к отмене препарата.

Бензнидазол. Препарат является производным нитромидазола. Ингибирует синтез протеина и РНК в T.cruzi. Является одним из препаратов при лечении острой и промежуточной фаз болезни Чагаса (T.cruzi). Преимуществ перед нифуртимоксом нет. Бензнидазол рекомендован для профилактики и лечения инфекции T.cruzi. у больных с трансплантацией костного мозга, поскольку лечение потенциальных доноров малоэффективно.

ХИМИОТЕРАПИЯ ЛЕЙШМАНИОЗОВ

Различают три формы лейшманиоза: кожную, кожно-слизистую и висцеральную [1, 5, 7, 9]. В последнем случае паразит находится в токе крови, в печени, селезенке и может вызывать достаточно серьезные проблемы. Лейшманиоз передается от животных человеку и от человека человеку посредством укуса москитов. Диагноз устанавливается при обнаружении паразита в биоптическом материале. Лечение лейшманиоза и трипаносомозов задача трудная, поскольку эффективность препаратов ограничивается их токсичностью. Пятивалентная сурьма, стибоглюконат натрия, общепринятый препарат, сочетаемый с пентамидином и амфотерицином В в качестве резервных средств. Есть

сведения об эффективности аллопуринола при лечении рассматриваемой патологии.

Жизненный цикл лейшманий. Москит через укус передает человеку промастигот, который фагоцитируется макрофагами. В макрофаге промастиготы быстро превращаются в безжгутиковые амастиготы и размножаются, убивая клетки. Амастиготы, вышедшие наружу, вновь фагоцитруются, и цикл повторяется.

Стибоглюконат натрия. Не эффективен in vitro. Предположительно активность возникает только при восстановлении в трехвалентную форму. Точный механизм действия препарата не установлен, хотя существуют указания на нарушение гликолиза в паразите на уровне фосфофруктокиназной реакции. Плохо всасывается и назначается парентерально. Метаболизм препарата минимальный. Побочные реакции включают болезненность в месте укола, кишечные расстройства, аритмию.

ХИМИОТЕРАПИЯ ТОКСОПЛАЗМОЗА

Токсоплазмоз – одна из наиболее частых инфекций у человека, вызываемых простейшими. Этиологический фактор Toxoplazma gondii, которая передается человеку при употреблении сырого или плохо термически обработанного мяса. Инфицированная беременная мама передает инфекцию плоду. Кошка – единственное животное, которое распространяет ооциты и инфицирует животных и человека. Терапия выбора представляет собой комбинацию сульфадиазина и пириметамина. **Лейковорин** назначают для предотвращения недостаточности фолата. Другие ингибиторы синтеза фолата (триметоприм, сульфаметоксазол) неэффективны при токсоплазмозе. При высыпаниях пириметамин тотчас отменяют.

ХИМИОТЕРАПИЯ ГИАРДИАЗА

Giardia lamblia – самая частая кишечная инфекция, вызываемая простейшими паразитами [2, 5, 7, 9]. Она имеет две стадии развития: бинуклеат трофозоит с четырьмя жгутиками и лекарственно-устойчивая четырехнуклеатная спора. Паразит проглатывается с зараженной водой. Трофозоит существует в тонком кишечнике и там размножается делением (рис. 11).

Сформированные споры могут обнаруживаться в кале. Хотя в большинстве случаев инфекция протекает бессимптомно, но довольно часто может быть диарея, которая особенно опасна у иммунокомпроментированных больных Лечение включает в себя прием метронидазола в течение 5 дней. Такой же эффективностью, но при курсе лечения в два дня обладает тинидазол. **Нитазоксанид** – нитротиазоловое производное является новым препаратом с доказанной эффективностью. Нитазоксанид так же эффективен, как и метронидазол, но курс короче на два дня.

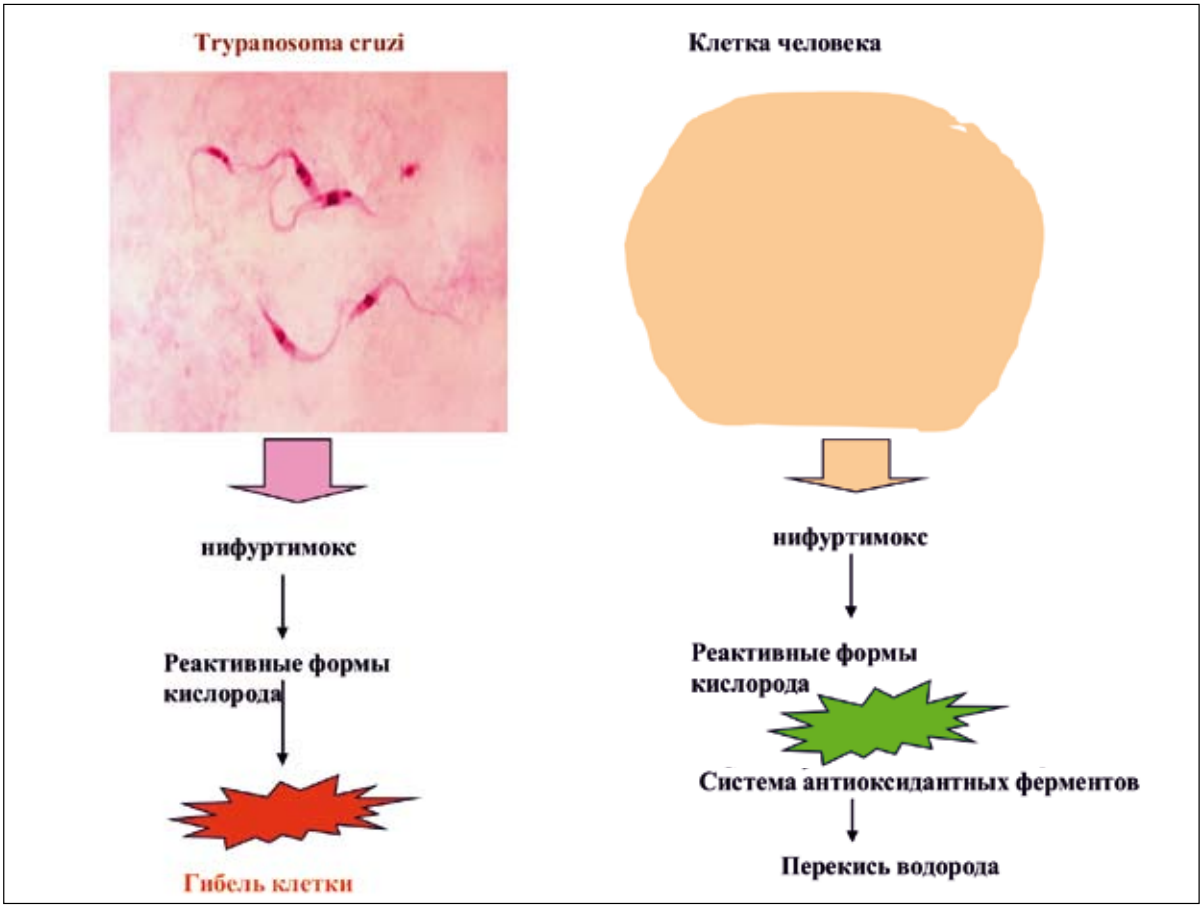


Рисунок 10 – Продукция токсических метаболитов при применении нифуртимокса

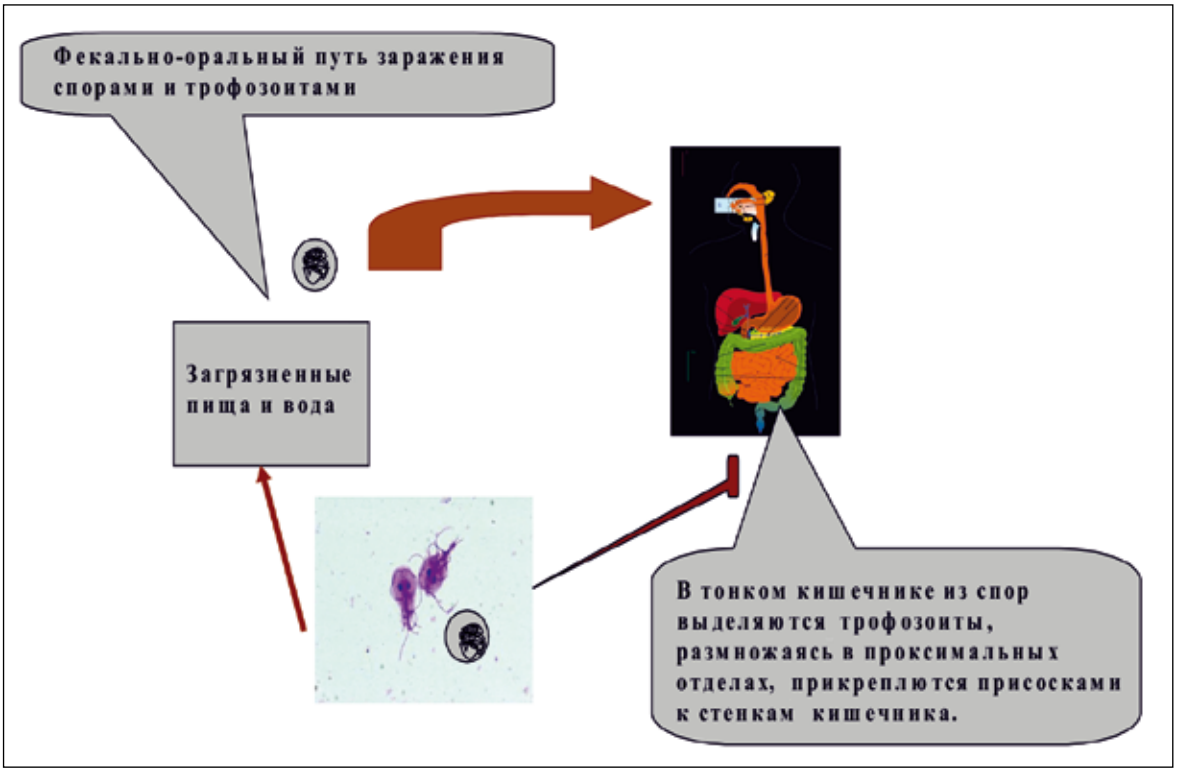


Рисунок 11 – Жизненный цикл Giardia lamblia

ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Три основные группы гельминтов, вызывающих заболевание у человека, – это нематоды (круглые черви), трематоды (сосальщики) и цестоды (ленточные черви).

Гельминтные инфекции достаточно часто встречаются в практике врача. Препараты действуют на различные звенья метаболизма, которые существуют у паразита, но или отсутствуют в макрорганизме, или работают у хозяина по-иному.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕМАТОДОЗОВ

Нематоды – длинные круглые черви, имеющие сформированный пищеварительный аппарат с ротовой полостью и анусом. Они инфицируют кишечник, кровь и ткани хозяина.

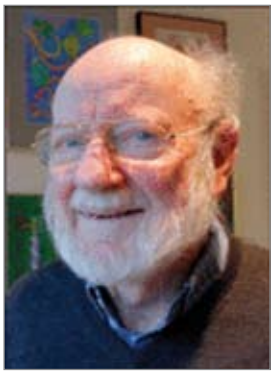
Мебендазол. Синтетическое бензимидазоловое соединение, эффективное против широкого круга нематод (рис. 12, 13). Это препарат выбора при лечении трихоцефалеза (власоглава, Trichiuris trichiura), энтеробиоза (острицы, Enterobius vermicularis), анкилостомидозов (кривоголовка, Necator americanus и Ancylostoma duodenale), аскаридоза (круглого червя, Ascaris lumbricoidus). Мебендозол прикрепляется к микротрубочкам паразита, препятствует их сборке и снижает потребление глюкозы. Поврежденный паразит выводится из макроорганизма с калом. Мебендозол практически не растворим в воде. Малая часть назначенной через рот (путем жевания) дозы всасывается, если только не употребляется одновременно с жирной пищей. Мебендозол относительно хорошо переносится. Изредка могут возникать боли в животе и диарея. Препарат противопоказан беременным женщинам, поскольку доказано его эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Пирантел памоат. Так же как и мебендазол, эффективен при аскаридозе, трихоцефалезе, энтеробиозе, анкилостомидозах (рис. 13, 14). Пирантел памоат плохо всасывается при приеме через рот. Проявляет свою активность в кишечнике. Он действует как деполяризующий, нейромышечный блокатор. Препарат вызывает постоянную активацию никотиновых рецепторов паразита. Парализованный червь выводится из кишечника хозяина. Побочные реакции включают умеренную тошноту, рвоту и диарею.

Тиабендазол. Синтетический бензимидозол. Эффективен при лечении стронгилоидозов, вызываемых Strongyloides stercoralis (угрица), кожного синдрома (вызванного личиночной формой паразита), в ранних формах трихинеллезов (Trichinella spiralis). Тиабендазол нарушает сборку микро-трубочек паразита. Плохо растворимый в воде препарат, тем не менее хорошо всасывается при приеме через рот. Тиабендазол гидроксилируется в печени и выводится с мочой. Среди побочных реакций отмечаются голо-вокружение, анорексия, тошнота и рвота. В литературе приведены случаи многоформной экссудативной эритемы и синдрома Стивенса – Джонсона при приеме препарата. Тиабендазол противопоказан беременным.

Ивермектин. Препарат выбора при лечении онхоцеркоза (речной слепоты), вызываемой Onchocerca volvulus, кожной формы гельминтозов (larva migrans) и строгилоидозов (рис. 12, 13). Ивермектин воздействует на входной хлоридный рецептор паразита. Выброс хлоридов увеличивается, приводя к гиперполяризации и, соответственно, к обездвиживанию

Сатоши Омура
Автор ивермектина – лауреат Нобелевской премии 2015



Уильям Кэмпбел
Автор ивермектина – лауреат Нобелевской премии 2015

Рисунок 12 – Краткое описание некоторых круглых червей и их лечение

Рисунок 13 – Краткое описание некоторых круглых червей и их лечение

Рисунок 14 – Возбудитель филариоза Wuchereria bancrofti

червя. Принимается через рот. Не проникает в ЦНС, хотя при воспалении менингеальной оболочки проницаемость оболочки увеличивается. Нарастает и вероятность проявления токсического действия препарата. Принимая во внимание указанное выше, наличие признаков поражения мозговой оболочки является противопоказанием для назначения препарата. Противопоказан ивермектин и при беременности. Уничтожение микрофиларий (при филариазе) может вызвать Мазотти-подобный синдром (лихорадка, головная боль, головокружение, сонливость, гипотензия).

Диэтилкарбамазин. Применяется при лечении филариаза. Он обездвиживает микрофиларии, делая их доступными действию защитных механизмов хозяина. В сочетании с альбендазолом препарат эффективен при лечении филариозов (Wuchereria bancrofti и Brugia malayi рис. 14). Диэтилкарбамазин хорошо всасывается и выводится с мочой. Почечная недостаточность и повышение РН мочи могут потребовать снижения дозировки. Побочные реакции связаны с гибелью паразита и проявляются в виде лихорадки, кожных высыпаний, недомогания, миалгии, артралгии, головной боли. Интенсивность проявлений зависит от количества паразитов в организме. Зачастую у больных выявляется лейкоцитоз. Антигистаминные препараты и кортикостероиды нивелируют многие симптомы.

Препараты для лечения трематодозов

Большой класс плоских червей. Описываются преимущественно по тканям организма, где паразитируют. Различают печеночные, легочные, кишечные и кровяные трематоды (рис. 15).

Празиквантел. Препарат выбора для лечения всех форм шистосомозов и трематодозов, а также цестодозов (цистоцеркозов). Результатом действия празиквантела является увеличение проницаемости клеточной мембраны для кальция с последующим парализующим паразит действием. Празиквантел хорошо всасывается при приеме через рот и хорошо распространяется по организму, проникая в СМЖ. Высока концентрация в желчи. Лекарство быстро метаболи-

Рисунок 15 – Краткое описание некоторых сосальщиков и их лечение

Рисунок 16 – Краткое описание некоторых ленточных червей и их лечение

зируется посредством окисления. Частые побочные реакции – это сонливость, головокружение, недомогание, отсутствие аппетита и другие желудочно-кишечные расстройства. Не рекомендуется принимать празиквантел беременным и кормящим женщинам. При взаимодействии с другими лекарственными средствами увеличивает их метаболизацию (кортикостероидов, фенитоина, карбамазепина). Циметидин, подавляя активность цитохрома Р450, увеличивает концентрацию празиквантела. Препарат противопоказан при лечении цистоцеркоза глаз, поскольку деструкция паразита может повредить орган зрения.

Препараты для лечения цестодозов (ленточные)

Цестоды – ленточные, плоские, сегментированные черви поражают кишечник хозяина. Подобно трематодам у них отсутствуют рот и пищеварительный тракт в течение всего жизненного цикла (рис. 16).

Никлозамид. Препарат выбора при цестоидозах. Подавляет фосфорили-рование митохондриального аденозиндифосфата паразита, лишая его тем самым энергетической подпитки. Подавляется и анаэробный метаболизм. Никлозамид воздействует на сколекс (головная часть с крючками и присосками) и сегменты червя, но не на яйца. Слабительные препараты назначаются перед приемом никлозамида. Это делается с целью очистить кишечник от мертвых сегментов червей и предотвратить выделение яиц, из которых могут образоваться новые цистицеркоиды. Алкоголь не употребляется в течение 1 дня приема никлозамида.

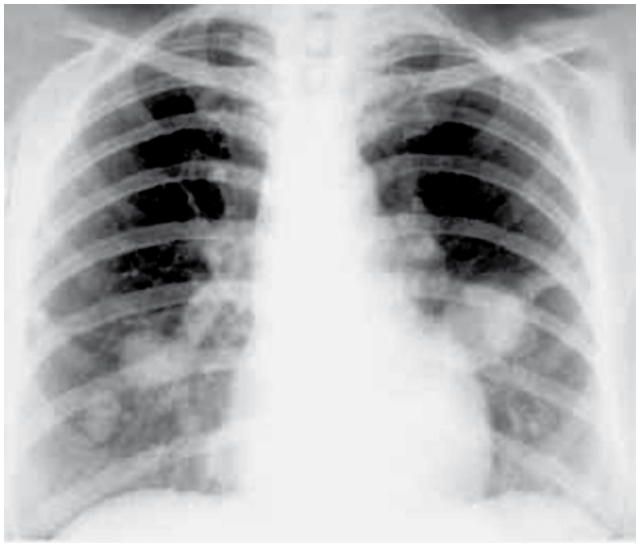


Рисунок 17 – Двусторонний эхинококкоз легких (4)

Альбендазол. Представляет собой бензимидазол, который подобно остальным препаратам подавляет микротубулярный синтез и потребление глюкозы в нематодах. Преимущественно он применяется при лечении цестодозов, таких как цистоцеркозы (вызванные личинками Taenia solium) и эхинококкозы (рис. 17). При приеме через рот абсорбция неустойчивая, но она увеличивается при

одновременном употреблении жирной пищи. Препарат подвергается первичной метаболизации, включая формирование сульфоксида, который сохраняет антицестодную активность.

Альбендазол и его метаболиты выводятся с мочой. При коротких курсах (1-3 дня) побочные реакции минимальны. При длительном лечении эхинококкоза (3 месяца) возможны гепатотоксические реакции, реже агранулоцитоз или панцитопения. Лечение нейроцистоцеркозов в ЦНС сопровождается воспалением, как реакция на погибшие паразиты. Последнее выражается в головной боли, рвоте, гипертермии, судорогах, психических сдвигах. Лекарство противопоказано беременным и детям до двух лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Муминов Т.А. Клинические лекции по дерматологии / Муминов Т.А. и др. – Алматы, 2011. – 240 с., ил.

2 Машковский М.Д. Лекарственные средства: справочник / Машковский М.Д., 16-е издание. – М.: РИА «Новая Волна», 2012. – 1215 с., ил.

3 Муминов Т.А. Лекции по венерологии / Муминов Т.А. и др. – Алматы, 2014. – 520 с., ил.

4 Муминов Т.А. Туберкулез легких и его дифференциальная диагностика» / Муминов Т.А. и др. – Алматы, 2011. – в двух томах, ил.

5 Медицинская микробиология / гл. ред. Покровский В.И., Поздеев О.К. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 1200 с.; ил.

6 Яковлев В.П. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Рук. для практикующих врачей / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев и др. – М.: Литтерра, 2003. – 1008 с.

7 Амереев С.А. и др. Стандартные определения случаев и алгоритмы мероприятий при инфекционных болезнях / Практическое руководство в 2-х томах/ С.А. Амереев, Ж.М. Бекшин, Т.А. Муминов и др. – Алматы, 2014. – 1250 с., ил.

8 Фармакология: учебник /Харкевич Д.А. – 6 издание – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 664 с.; ил.

9 Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, 5th edition, Wolters Kluwer, Lippincott Williams&Wilkins, P. 975. – 2011, New Deli, Philadelphia, Balti-mor, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo (в лекции использованы иллюстрации из глав 30-38, модифицированные Муминовым Т.А.)

ТҰЖЫРЫМ

Т.А. МУМИНОВ

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ.,

Қазақ медициналық Ассамблеясы,

ҚР клиникалық және фундаментальды медицина ғылымдар академиясы, Алматы қ.

ПАРАЗИТТЕРГЕ ҚАРСЫ ҚҰРАЛДАРДЫҢ ФАРМАКОЛОГИЯСЫ

Гельминтоздар (грекше helmins – құрт, гельминт) – ең көп таралған және күллі көпшіліктің паразитарлық аурулары. Олар паразит – гельминт пен қожайын ағзасы арасындағы күрделі қарым-қатынастың арқасында туындайды. Бұл ауруларды кейде глистік инвазиялар деп те атайды. Адам организмінде 287 гельминттердің түрлері паразиттік өмір сүреді, олардың 70-ке жақын түрлері өте кең таралғандар. ТМД елдерінің кейбір өңірлерінде 30 шақты түрлері кең ауқымда немесе барлық жерлерде таралған.

Қарапайымдылар (Protozoa) тудыратын аурулар – протозооздар жер шарында кең таралған. Адам ағзасында 50-ге жуық қарапайымдылар өмір сүріп, көбейе алады және әртүрлі дәрежелі ауыр сырқаттарды тудырады (безгек, лейшманиоздар, лямблиоз, токсоплазмоз, пневмоцистоз, трипаносомоздар, трихомониоздар, және т.б.). Олар адамның әртүрлі ағзалары мен тіндерінде (қанда, ішекте, орталық нерв жүйесінде және т.б.) паразиттік тіршілік етеді.

Қарапайымдылар туындататын аурулардың көпшілігі қазіргі кезде АИВ-инфекциясының кең таралуына байланысты ЖИТС-пен қабаттасқан аурулар түрінде дамуы арқылы ерекше маңызға ие болып отыр (токсоплазмоз, пневмоцистоз, криптоспоридиоз, лейшманиоздың кейбір түрлері).

Аталған ерекшеліктерді ескере отырып оқырмандардың назарына ұсынылып отырған лекцияда індеттердің қысқаша этиопатогенезі, бүгінгі күнде індеттерге қарсы қолданылатын антигельминтоздық және антипро-тозооздық дәрілердің сипаттамасы және емдеу әдістерінің шолуы берілген.

Негізгі сөздер: *протозойлы инфекция, қарапайымдылар, гельминттер, протозойға қарсы препараттар, гельминттерге қарсы препараттар.*

SUMMARY

T.A. MUMINOV

Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.,

Kazakh medical assembly,

Academy of medical science, Almaty c.

THE PHARMACOLOGY OF ANTIPARASITIC AGENTS

This article discusses the antiprotozoal drugs and anthelmintics now in common use and describes their mode of action and toxic side effects, pharmacokinetics, resistance. Whereas parasitic diseases are always a heavy burden for humanity. This lecture will overview detail in the treatment of the intestinal protozoa, malaria, visceral leishmaniasis and toxoplasmosis, problems with which are especially confronted parasitologists.

A better knowledge of the metabolic pathways of protozoa would certainly open the posssibility to successful use of drugs, to reduce and delay the appearance of resistances, and targeted treatments prefered as well as the use of associations of molecules having different modes of action. The anthelmintics drugs reviewed include: pyrantel pamoate, mebendazole, piperazine, thiabendazole, niclosamide, praziquantel, niridazole, oxamniquine and diethylcarbamazine.

Most of the common roundworm intestinal infections respond to treatment with pyrantel pamoate, which has the advantage of single-dose therapy. Trichuriasis requires therapy with mebendazole, while the filariases are treated with diethylcarbamazine. There is no specific therapy for trichinellosis, but its symptoms can be alleviated. Intestinal cestode infections respond to treatment with niclosamide and cerebral cysticercosis to praziquantel.

The greatest recent advance in the therapy of helminthiases is the development of praziquantel which effectively treats the most severe of these infections.

Key words: *protozoal infections, protozoa, helminths, antiprotozoal drugs, de-worming medication.*

Для ссылки: *Муминов Т.А. Фармакология противопаразитарных средств (лекция) // Medicine (Almaty). –2015 .– №10 (160). – P. 5-18*

Статья поступила в редакцию 14.10.2015 г.

Статья принята в печать 19.10.2015 г.