

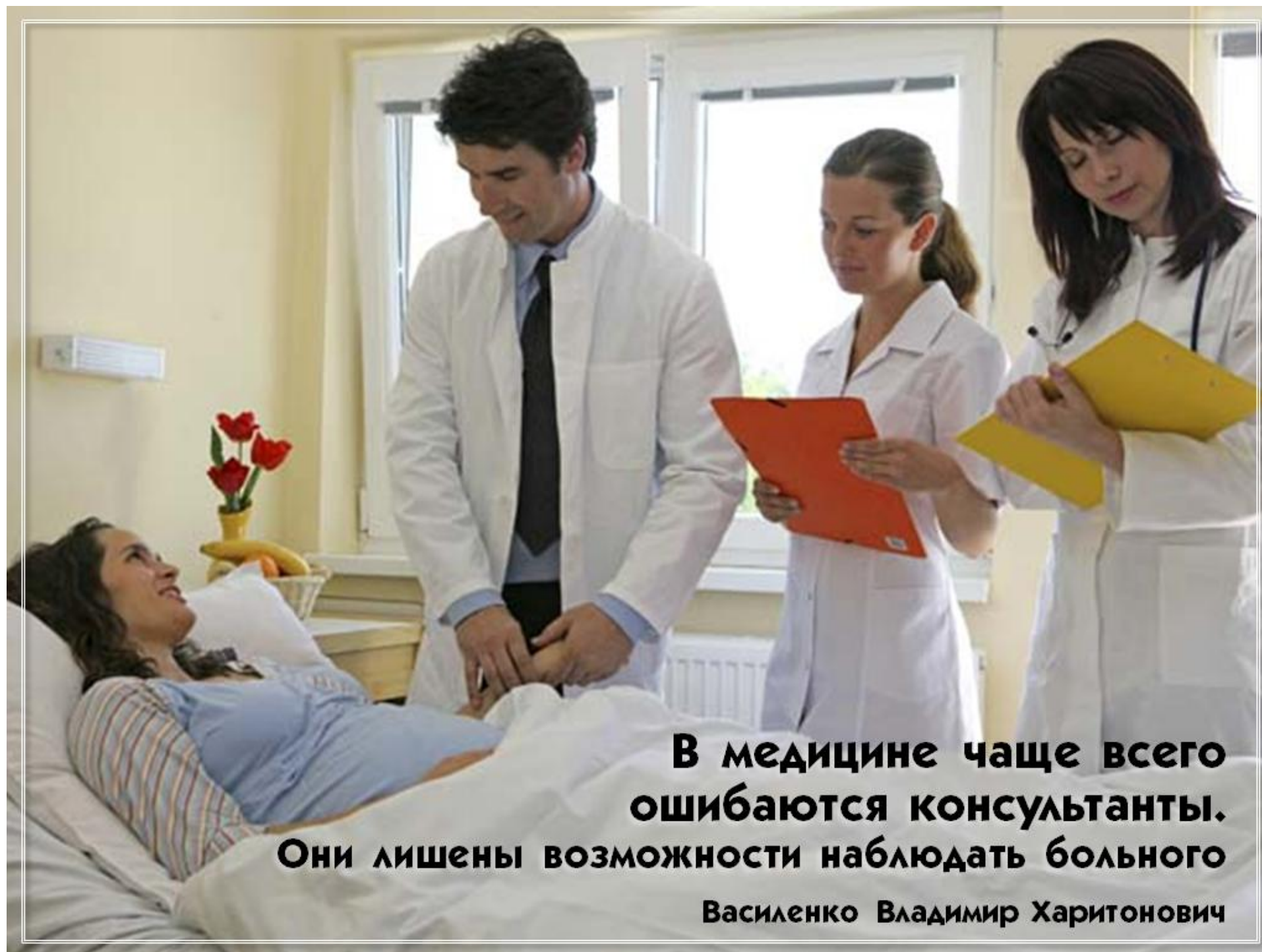
Антипротозойные препараты

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016



**В медицине чаще всего
ошибаются консультанты.
Они лишены возможности наблюдать больного**

Василенко Владимир Харитонович

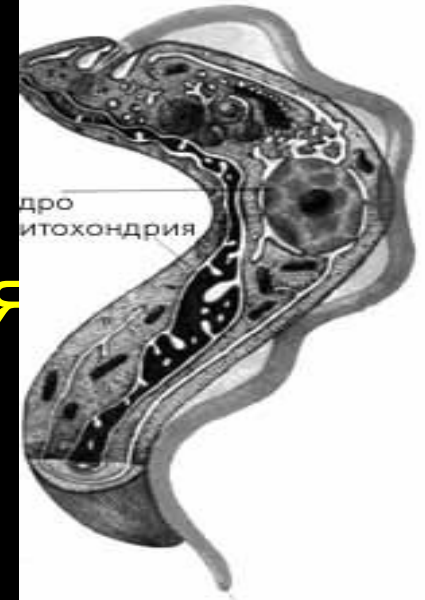
Антипротозойные препараты

- ∅ Препараты для лечения трипаносомоза: меларсопрол
- ∅ Препараты для лечения лейшманиоза: натрия стибоглюконат (солюсурьмин), метронидазол.
- ∅ Препараты для лечения трихомоноза: метронидазол, орнидазол, тинидазол, фуразолидон.
- ∅ Препараты для лечения лямблиоза (жардиаза): метронидазол, орнидазол, тинидазол, фуразолидон.
- ∅ Противоамебные препараты - метронидазол, орнидазол, тинидазол, эметин, дилоксанида фуроат, тетрациклин, хлорохин (хингамин),
- ∅ Препараты для лечения токсоплазмоза: спирамицин, пириметамин, сульфадимезин.

Трипаносомозы

Ø Трипаносомозы - это заболевания вызываемые жгутиковыми простейшими семейства Trypanosomidae.

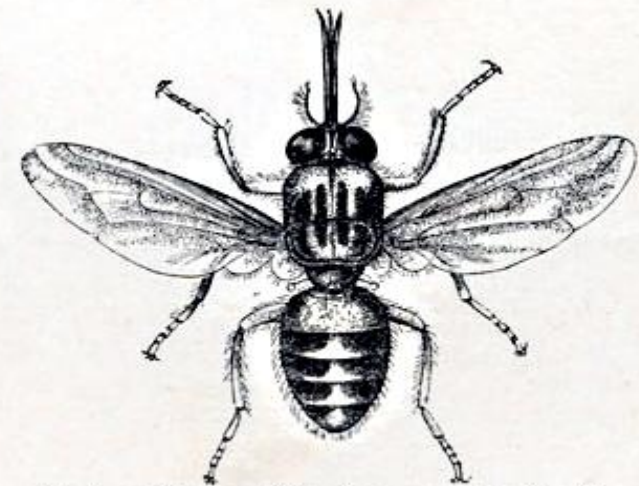
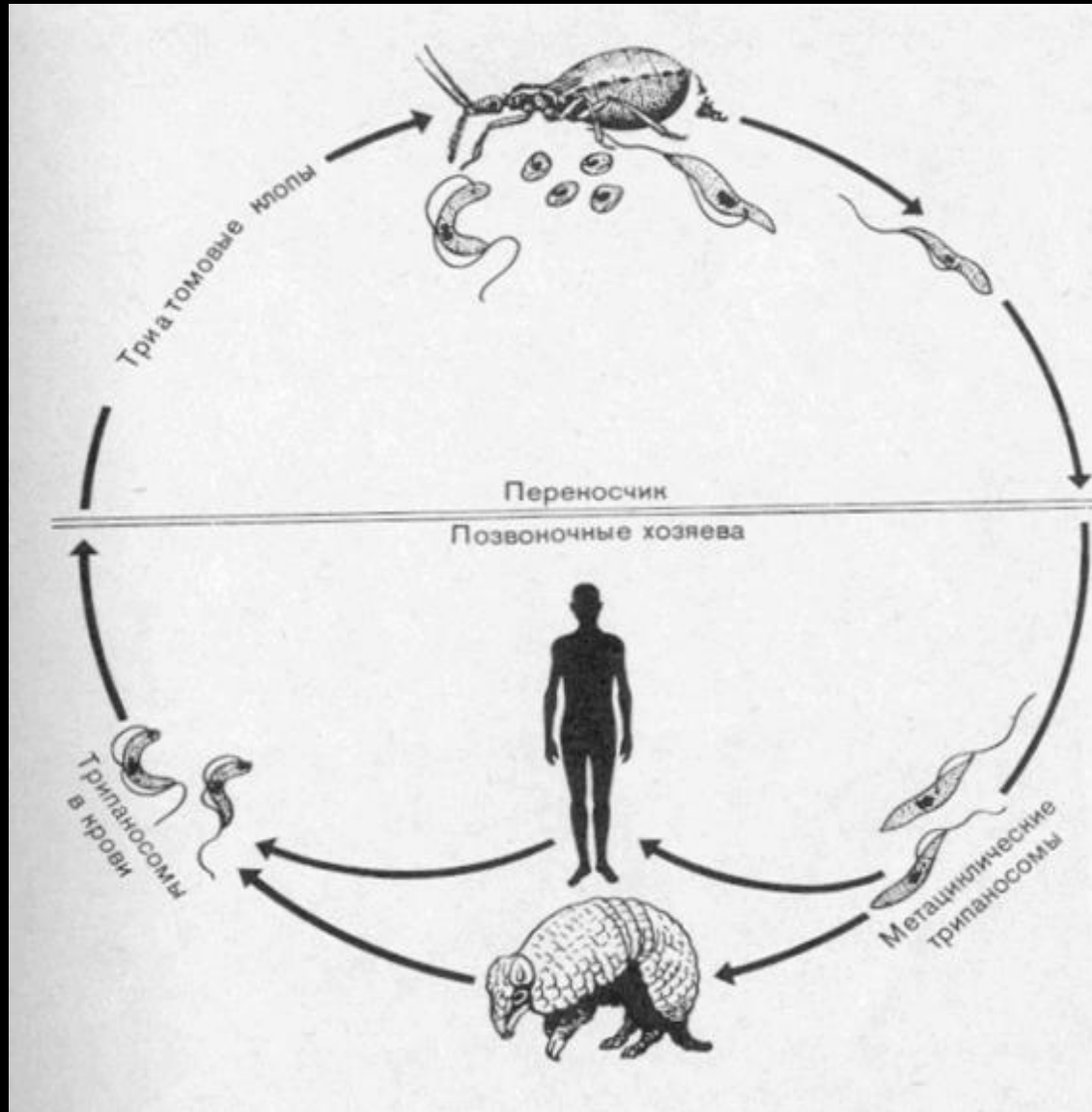
Ø Различают африканский и американский трипаносомоз (Trypanosoma gambiense, Trypanosoma rhodesiense (сонная болезнь), Trypanosoma cruzi (болезнь Чагаса)



Трипаносомозы

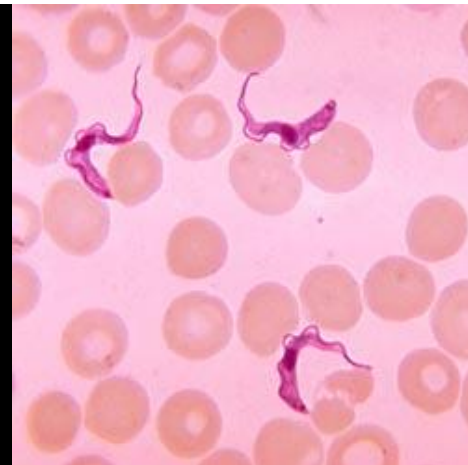
- Ø Американский трипаносомоз (болезнь Чагаса) распространяется от человека к человеку с помощью «поцелуйного клопа», так как, нападая на спящих людей, он кусает их преимущественно в губы.
- Ø В настоящее время наиболее эффективным средством лечения данного заболевания является нифуртимокс.

Цикл развития трипаносом



Tsetsefliege (*Glossina morsitans*). ³/₁.
(Art. Tsetsefliege.)

Трипаносомозы



- ∅ Африканский трипаносомоз распространяется от человека к человеку с помощью мухи цеце.
- ∅ В клинике трипаносомоза различают две стадии заболевания: гематолимфатическую и гематоэнцефалическую.
- ∅ Последняя характеризуется тяжелыми нарушениями ЦНС, в частности характерна нарастающая сонливость.

Последствия сонной болезни

∅ Для лечения гематолимфатической и гематоэнцефалической стадии заболевания используется меларсопрол.



Арсениты (меларсопрол)

- ∅ **Арсениты** – органические соединения трехвалентного мышьяка и и арсенаты - органические соединения пятивалентного мышьяка.

Фармакодинамика

- ∅ **Механизм действия арсенитов** состоит в том, что они блокируют ферменты, имеющие тиоловые (сульфгидрильные) группы. Это приводит к нарушению метаболизма клеток, задерживается их рост и размножение, а при более высоких концентрациях препаратов — наступает гибель микроорганизмов.
- ∅ **Пятивалентные соединения мышьяка** как таковые химиотерапевтическим действием не обладают. Арсенаты имеют довольно высокую проникающую способность, они быстро усваиваются разными тканями организма, где происходит их частичное восстановление в арсениты. Последние выводятся из организма в основном кишечником, где и осуществляют свое противопаразитарное действие. Поэтому арсенаты несколько менее активны и действуют медленнее.
- ∅ **Арсениты** плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта.

Арсениты (меларсопрол)

Нежелательные побочные реакции

- Ø Органические соединения мышьяка являются довольно токсичными препаратами.
- Ø При их назначении могут возникнуть осложнения местного характера (болезненность, тошнота, рвота, анорексия) и токсические реакции системного характера, последние представляют наибольшую опасность.
- Ø К ним относят: реакцию Яриша-Герксгеймера, ангионевротический (нитритоидный) криз, полиневриты, энцефалопатию, эритродермию, гепатит, подавление функции органов кроветворения и др.

Арсениты (меларсопрол)

Показание к применению

∅ Южноафриканский трипаносомоз (сонная
болезнь)

Лейшманиоз



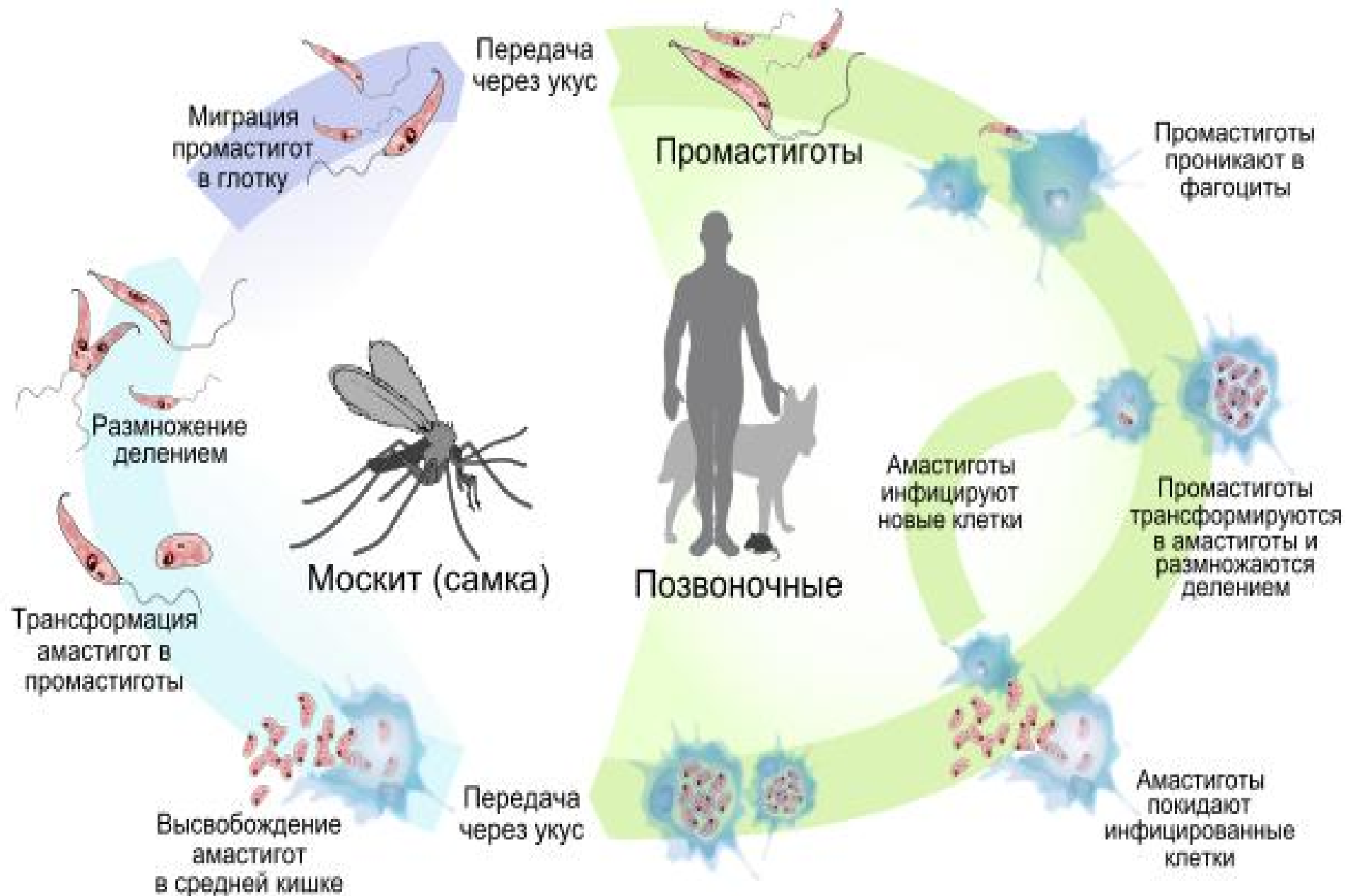
- ∅ **Кожный лейшманиоз** (пендинская язва, болезнь Боровского) вызывается *Leishmania tropica*;
- ∅ **Висцеральный лейшманиоз** — трансмиссивная инфекция, вызываемая *Leishmania donovani*.
- ∅ **Источником заражения** являются животные (собаки, гербиллы и бурундуки, полосатые хомяки, белки, лисы, шакалы), переносчиком — **москиты** (*Phlebotomus*).
- ∅ **Инкубационный период** – 2-3 мес., редко 2-5 лет и больше.

Лейшманиоз (leishmaniosis).

- ∅ Входными воротами служит кожа в месте укуса насекомого.
- ∅ Распространение возбудителя в организме происходит лимфо- и гематогенным путями.
- ∅ Болеют преимущественно дети в возрасте от 1 года до 5 лет.
- ∅ В средиземноморских странах лейшманиозом часто заболевают дети до года, что совпадает с аналогичным заболеванием собаки.
- ∅ Лейшманиоз встречается в республиках Средней Азии и в Закавказье.



Цикл развития лейшманий



Лейшманиоз (leishmaniosis).

Клиническая картина.

- Ø Различают две формы заболевания: сухую (городскую) и мокнущую (сельскую).
- Ø Сначала на месте укуса москита появляется увеличивающаяся в размере зудящая папула, которая через 3-6 мес. переходит в язву с гранулезным основанием, безболезненную, до 10 мм в диаметре и более, покрытую корочкой.
- Ø Спустя еще несколько месяцев спонтанно наступает излечение, на месте язвы остается тонкий, вдавленный депигментированный рубчик.
- Ø Отмечаются узелковые утолщения по ходу лимфатических сосудов, регионарный лимфаденит.
- Ø Мокнущая форма характеризуется большей динамичностью патологического процесса.
- Ø Заболевание характеризуется длительной лихорадкой с периодами ремиссии, нарастающей кахексией.
- Ø Всегда имеют место гипохромная анемия, лейкопения, увеличенная СОЭ, нередко агранулоцитоз.



Лейшманиоз

Диагноз.

- ∅ Лейшманиоз может быть диагностирован на основании соответствующей клинической картины, характерных лабораторных данных (лейкопения, гипергаммаглобулинемия) с учетом эпидемической обстановки и подтверждения диагноза путем выявления лейшманий в пунктате костного мозга, лимфатического узла, печени, селезенки, реже - в мазках крови.
- ∅ Диагностическое значение имеют реакция связывания комплемента и формоловый тест.



Лейшманиоз (leishmaniosis).

Лечение.

- ∅ Терапия при небольшом количестве язв только местная (очистка и обработка их антибиотиками)
 - ∅ Местное лечение при кожном лейшманиозе заключается в пропитывании инфильтратов раствором акрихина.
 - ∅ При множественных кожных очагах поражения лечение такое же, как при висцеральной форме;
 - ∅ Проводят внутримышечное или внутривенное введение раствора пятивалентной сурьмы (солюсурьмин) с глюконовой кислотой. Назначают неостибозан, мономицин.
-
- ∅ Прогноз.
 - ∅ В целом благоприятный. Без лечения язвы существуют около года.

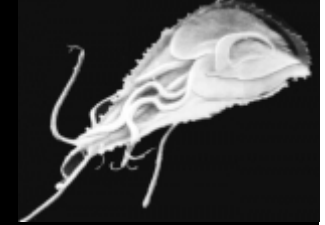


Натрия стибоглюконат (солюсурьмин)



- ∅ Препарат пятивалентной сурьмы.
- ∅ В организме превращается в соответствующее трехвалентное соединение, которое оказывает антипаразитарное действие за счет блокады тиоловых групп ферментов.
- ∅ Препарат назначается в/в, подкожные инъекции болезненны, образуются инфильтраты.
- ∅ Из побочных эффектов: возможны тошнота, головные боли, кожные высыпания, редко — агранулоцитоз.
- ∅ При передозировке солюсурьмина в качестве его антидота может быть использован унитиол.

Лямблиоз



- ∅ Лямблиоз (giambliosis) - заболевание, вызываемое простейшими (*Giardia intestinalis*) из класса жгутиковых.
- ∅ Лямблии открыл Д.Ф. Лямблием в 1859 г. - *G. intestinalis*.
- ∅ У человека встречается в виде вегетативных форм и цист.
- ∅ Наиболее распространен лямблиоз в возрасте 1-5 лет, что связано с недостаточным владением детьми санитарно-гигиеническими навыками и значительным количеством углеводистой пищи (сладости), способствующей усиленному размножению лямблий.

Лямблиоз

Этиология, патогенез.

- ∅ Человек заражается, употребляя воду и продукты питания, зараженные цистами паразита.

Формы существования лямблий.

- ∅ В организме человека лямблии существуют в двух формах: вегетативная и цисты.
- ∅ В виде вегетативной формы они находятся преимущественно в верхних отделах тонкой кишки, где питаются продуктами расщепления пищи, особенно углеводной и вызывают дискинезию желчевыводящих путей.
- ∅ Заселению желчных путей лямблиями препятствует состав желчи.
- ∅ Повреждая слизистую оболочку кишки и вызывая в ней аллергические изменения, лямблии способствуют проникновению бактериальной и вирусной инфекции в желчные пути и формированию в них воспалительного процесса.
- ∅ При попадании в толстую кишку лямблии превращаются в цисты (споровая форма), которые с испражнениями выделяются во внешнюю среду.
- ∅ Во влажных условиях, цисты сохраняют свою жизнедеятельность до 70 дней, почве - 9-12 дней, а при недостатке влаги – 4 - 5 дней.

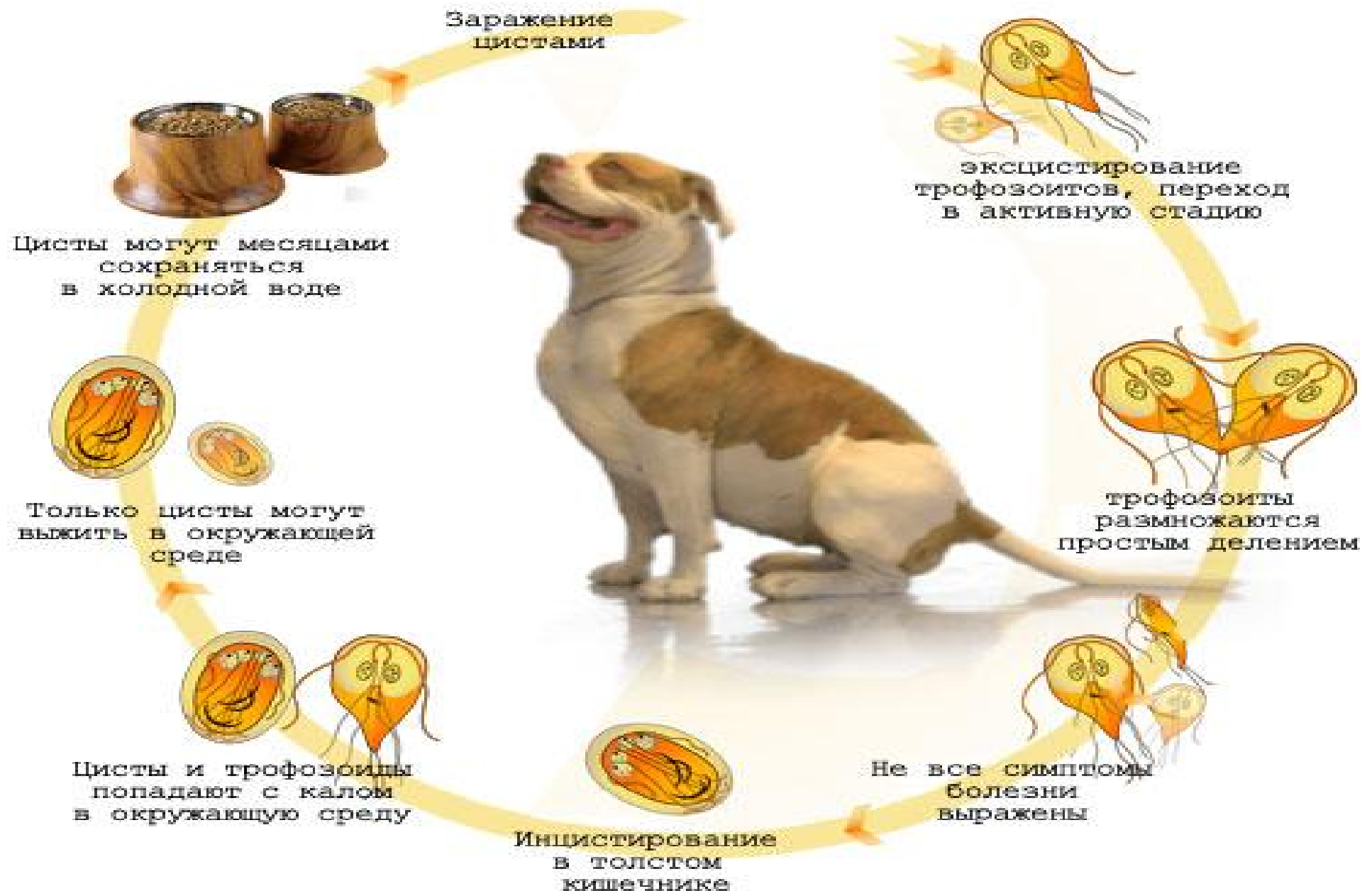
Лямблиоз



Эпидемиология.

- ∅ Лямблии паразитируют в организме человека, собаки, бобра.
- ∅ Заражение происходит с водой, так как обычно используемые для очистки воды концентрации хлора не оказывают губительного воздействия на цисты лямблии. Помимо этого, предполагают возможность прямого заражения человека от человека и животных.

Цикл развития лямблий.



Лямблиоз

В зависимости от преобладания тех или иных симптомов выделяют следующие клинические формы заболевания:

- ❌ При кишечной форме отмечают: неустойчивый стул, чередование запоров и поносов, мальабсорция, боли, вздутие живота, тошнота, снижение массы, отставания физическом развитии.
- ❌ Для гепатобилиарной формы лямблиоза характерна дискинезия желчевыводящих путей со спазмом или атонией сфинктеров, холестаза. Нередко сочетается с гастритом, гастродуоденитом, панкреатитом.
- ❌ При астеноневротической форме лямблиоза симптомы ЖКТ выражены умеренно или слабо. На первый план выступают головные боли, раздражительность, утомляемость, нарушения сна.
- ❌ Токсико-аллергическая форма болезни характеризуется боли частыми острыми аллергическими состояниями (крапивница, отек Квинке). Нередко имеет место развитие атопического дерматита, возможно поражение суставов.

Лямблиоз

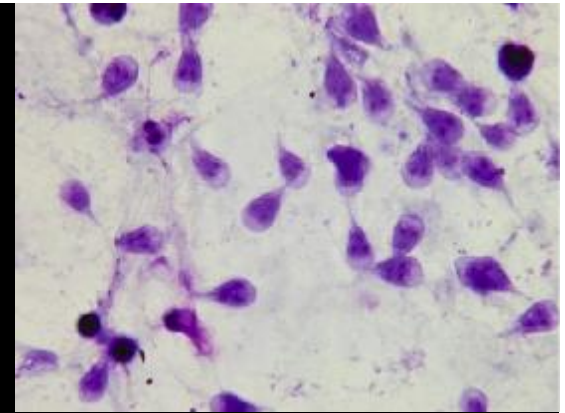


- ❌ При массивной инвазии заболевание протекает с выраженным клинической симптоматикой, имеют острое и хроническое течение.
- ❌ Острый лямблиоз встречается чаще у детей младшего возраста и характеризуется диарейным синдромом в виде типичной острой кишечной инфекции с преимущественным поражением тонкой кишки.
- ❌ Заболевание протекает на фоне нормальной и субфебрильной температуры тела. Длительность процесса не более 5-7 дней.
- ❌ Хронический лямблиоз - преимущественно у детей дошкольного и младшего школьного возраста и имеют рецидивирующий характер.
- ❌ Для него характерны следующие симптомы: общая слабость, утомляемость, раздражительность, снижение аппетита, головные боли, головокружение, плохой сон.

Лямблиоз

Диагноз.

- ∅ В связи с неспецифичностью клинической картины диагноз устанавливается при обнаружении лямблий в порциях дуоденального содержимого и кале.
- ∅ Необходимо помнить, что исследование дуоденального содержимого и кала нужно производить сразу же после их получения (в теплом виде).



Лямблиоз

В детском возрасте показано лечение всех форм лямблиоза, а также лямблионосительства. Во взрослом не лечат.

Лечение в три этапа :

I этап - ликвидация проявлений эндотоксикоза.

- Ø В комплексе мероприятий входит :
- Ø диета и режим питания, ограничить употребление углеводов, особенно сладкого;
- Ø прием желчегонных препаратов;
- Ø очищение желчевыводящих путей с использованием тюбажа по Г. С. Демьянову;
- Ø назначение энтеросорбентов, полифепана, смекты и др.;
- Ø ферменты (по результатам копрограммы).

II этап - противопаразитарное лечение 5-7 дней и через 7-10 дней повторить.

- Ø Фуразолидон,
- Ø Метронидазол
- Ø Тинидазол
- Ø Орнидазол
- Ø Хлорохин

III этап - создание условий, препятствующих размножению лямблий.

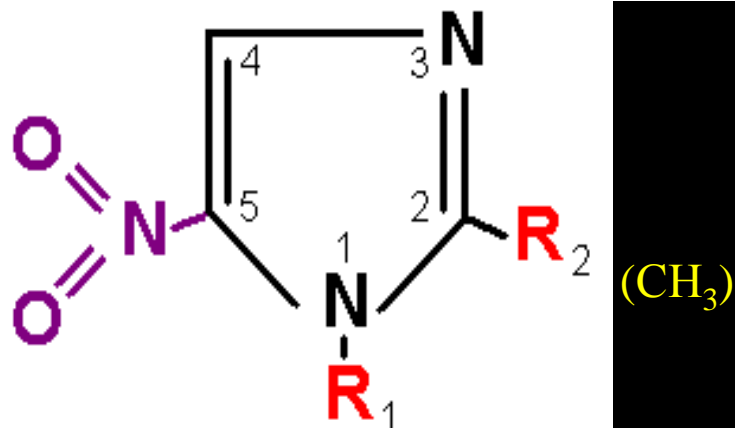
- Ø Отвар березовых почек 2-3 недели, 2 недели перерыв, отвар семян толокнянки 2 недели.
- Ø Диета- 3-4мес. , ограничить простых углеводов ,сахар ,исключением хлебобулочные продукты , макаронные изделия ,все крупы , кроме рисовой , гречневой , кукурузной .
- Ø Вместо хлеба использовать оладьи на кефире из рисовой, гречневой муки, хлеб на основе отрубей. Кислое питье в виде брусничных морсов, нежирный кефир, компоты сухофруктов. Овощные салаты, винегрет с подсолнечном маслом.

Препараты группы 5-нитроимидазола

- ∅ **Производные 5-нитроимидазола (НИМЗ)** составляют важную группу химиотерапевтических средств с активностью в отношении *простейших и анаэробных бактерий*.
- ∅ **На аэробные бактерии НИМЗ не действуют**, они также не активны в отношении микобактерий, патогенных грибов, спирохет, вирусов.

Препараты группы 5-нитроимидазола

- Ø **Первым высокоактивным препаратом, примененным в клинике в 1960 г., был метронидазол.**
- Ø **Затем был синтезирован ряд не менее активных его аналогов, которые также нашли широкое клиническое применение.**
- Ø **Метронидазол сначала рассматривался только как антипротозойный препарат; в 1962г. была доказана его активность и в отношении большинства анаэробных бактерий.**



J01XD03

Низкомолекулярные 5-нитро-имидазолы

ПРЕПАРАТЫ

Метронидазол (60-е гг.)

Тинидазол

Секнидазол

Орнидазол (90-е гг.)

Ниморазол

Панидазол,

Ронидазол

R 1

∅ CH₂CH₂OH

∅ CH₂CH₂SO₂C₂H₅

∅ CH₂CH(OH)CH₃

∅ CH₂CH(OH)CH₂Cl

T_{1/2}

7

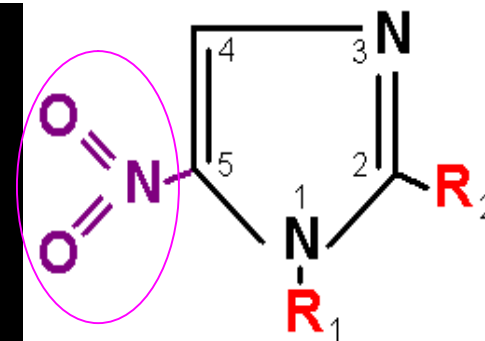
11,5

20

13

Атом галогена в молекуле орнидазола обеспечивает ему высокую биодоступность, способность проникать внутрь клеток и преодолевать микробную резистентность.

МЕХАНИЗМ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИМИДАЗОЛОВ



- ∅ Восстановление нитрогруппы микробными нитроредуктазами в анаэробных условиях
- ∅ Синтез свободных радикалов, повреждающих ДНК
- ∅ Нарушение репликации и транскрипции ДНК ®
- ∅ Угнетение синтеза белка и деградация микробной ДНК
- ∅ Нарушение клеточного дыхания

Препараты группы 5-нитроимидазола

Механизм действия

- Ø Другими словами нитроимидазолы попав внутрь микроорганизма, под влиянием их редуктаз превращаются в высокотоксичные метаболиты, разрушающие нуклеиновые кислоты.
- Ø НИМЗ характеризуется мутагенной активностью.

Препараты группы 5-нитроимидазола

Спектр активности

Простейшие:	Ø Трихомонады, лямблии, лейшмании, амебы, балантидии.
Анаэробы:	Ø Спорообразующие (клостридии, включая <i>C. difficile</i>); Ø Неспорообразующие (пептококк; пептострептококки; фузобактерии; бактероиды, включая <i>B. fragilis</i>), в том числе устойчивые к другим антианаэробным препаратам.
<i>G. vaginalis</i> . <i>H. pylori</i> . Кампилобактеры. Грамотрицательные энтеробактерии (Эшерихии).	

Препараты группы 5-нитроимидазола

Формирование лекарственной устойчивости к НИМЗ связано:

- ∅ **Со снижением активности нитроредуктаз и степени внутриклеточной трансформации соединений, снижением образования комплексов с ДНК и концентрации цитотоксических продуктов метаболизма;**
- ∅ **Возможно также снижение проницаемости клеточной стенки микроорганизмов для НИМЗ.**

Препараты группы 5-нитроимидазола

∅ Препараты практически равноценны по большинству основных характеристик и отличаются по периоду полувыведения, поэтому применяются в различных дозах.

Препараты группы 5-нитроимидазола

Фармакокинетика.

∅ Нитроимидазолы можно назначать внутрь, через прямую кишку, в вагину и внутривенно.

Биодоступность.

- ∅ НИМЗ характеризуются высокой степенью биодоступности при пероральном применении, что исключает необходимость широко использовать внутривенное введение.
- ∅ Биосувоение препаратов при приеме внутрь составляет 90 % и не зависит от приема пищи. Время возникновения максимальной концентрации в крови через 1-2 часа.
- ∅ Биосувоение из прямой кишки колеблется от 60 до 70 %. При этом максимальная концентрация препарата в крови ниже, чем при приеме через рот, и возникает позже через 4 часа. Поэтому при ректальном введении дозу необходимо увеличивать на 30 %.

Препараты группы 5-нитроимидазола

Фармакокинетика.

Связь с белками плазмы крови.

Ø Связывание с белками плазмы крови составляет менее 20 %.

Объем распределения.

Ø Они хорошо проникают в ткани и жидкости организма, включая спинномозговую жидкость и грудное молоко, кости, желчь, очаги воспаления, абсцессы. Лучше всего в спинномозговую жидкость проникает тинидазол (до 80% от концентрации в крови).

Ø Время сохранения терапевтической концентрации в крови 8-12 часов (для тинидазола 12-24 часа), поэтому кратность назначения препаратов в зависимости от вила возбудителя и тяжести клинического течения может быть 2-4 раза в сутки.

Препараты группы 5-нитроимидазола

Фармакокинетика.

Биотрансформация.

- Ø Нитроимидазолы подвергаются биотрансформации в печени с образованием гидроксированных метаболитов, которые обладают такой же противомикробной активностью как сами препараты.
- Ø Кроме этого метаболизм данных препаратов происходит за счет формирования комплексов с глюкуроновой кислотой.
- Ø Эти метаболиты подвергаются энтерогепатогенной циркуляции и тоже поступают в различные ткани, хотя уже в меньшей степени.

Препараты группы 5-нитроимидазола

Фармакокинетика.

Экскреция.

- Ø Экскреция препаратов осуществляется почками в измененном виде около 60-80 % и неизмененном. Кишечником 6-15 %.
- Ø Период полувыведения из крови составляет у взрослых 7-11 часов, у новорожденных около 23 часов, у недоношенных около 100 часов.
- Ø При почечной недостаточности у взрослых и детей старшего возраста, как правило, коррекции режима дозирования не требуется.
- Ø Препараты медленно выводятся из организма и могут обеспечить, после однократной, дозы терапевтический уровень в крови и органах в отношении *B. fragilis* в течение 2 дней.

Производны 5-нитроимидазола

Препарат	МПК, диапазон		T 1/2	% проникновения в ликвор
	анаэробы	<i>T. vaginalis</i> <i>E. histolytica</i>		
Метронидазол	0,1 - 3,1	0,16 - 6,25	9,5 ± 1,5	до 40
Тинидазол	0,1 - 6,3	0,2 - 2	11,7 ± 2,6	до 80
Орнидазол	0,1 - 6,3	0,2 - 2	10,9 ± 3,9	до 40

Препараты группы 5-нитроимидазола

Показания к назначению.

- ∅ Анаэробные инфекции **различной локализации: интраабдоминальные, тазовые, ЦНС и др.**
- ∅ При смешанной аэробно-анаэробной инфекции необходима комбинированная терапия препаратами, активными в отношении аэробной флоры.
- ∅ Эрадикация *H. pylori* (обязательно в сочетании с другими антибиотиками и антисекреторными препаратами).

Препараты группы 5-нитроимидазола

- Ø **Протозойные инфекции:**
трихомониаз, лямблиоз, амебиаз.
- Ø **Все три препарата показаны при лечении различных форм амебиаза. Нужно отметить их преимущество при лечении внекишечных форм, особенно при амебных гепатитах.**
- Ø ***C. difficile* - ассоциированная диарея (псевдомембранозный колит).**

Препараты группы 5-нитроимидазола

Побочные эффекты.

- Ø Нитроимидазолы – малотоксичные препараты. Однако их применение может сопровождаться:
- Ø Диспептическими расстройствами (тошнота, рвота, анорексией, появление металлического и горького вкуса во рту).
- Ø Аллергическими реакциями (кожными сыпями, зудом).
- Ø Полиурией (так как эти препараты могут частично блокировать АТ- рецепторы (ангиотензиновые)).
- Ø Тетурамподобный эффект. Метронидазол и тинидазол ингибируют активность фермента алкогольдегидрогеназы и нарушают метаболизм алкоголя в организме, что приводит к тетурамподобным реакциям. Орнидазол не обладает этой активностью.
- Ø Окрашивание мочи в красно-коричневый цвет.

Препараты группы 5-нитроимидазола

Побочные эффекты. Более серьезные поражения возникают при длительном использовании данных препаратов более 1 мес.

- ∅ Поражение ЦНС (атаксия, дизартрия, тремор, иногда даже судороги).
- ∅ Поражение периферической нервной системы (чувство жжения, онемения, явления парестезий).
- ∅ Угнетение лейкопоэза.
- ∅ Нарушение нормальной микрофлоры в кишечнике с развитием кандидоза.
- ∅ НИМЗ характеризуются радиосенсибилизирующими свойствами, и за последние годы их начали применять в онкологической практике при лучевой терапии, что повышает ее эффективность.

Препараты группы 5- нитроимидазола

Противопоказаны:

- ∅ **Беременность, лактация.**
- ∅ **Данные о неблагоприятном действии НИМЗ на плод отсутствуют, вместе с тем, учитывая хорошее проникновение препаратов через плацентарный барьер, высокое содержание в амниотической жидкости, данные по канцерогенной активности в эксперименте и мутагенное действие, препараты не назначают во время беременности.**
- ∅ **НИМЗ обнаруживаются в высоких концентрациях в грудном молоке и, при показаниях к их применению у кормящих женщин, (послеродовые эндометриты, вызванные анаэробной инфекцией, трихомониаз) противопоказано кормление грудью.**

Препараты группы 5-нитроимидазола

Метронидазол

Взрослые

- ∅ Внутрь - 0,25-0,5 г каждые 8 ч; внутривенно капельно (при невозможности перорального приема) - по 0,5 г каждые 8 ч.
- ∅ При трихомониазе - 2,0 г однократно, либо по 0,25 г каждые 8 ч, или по 0,375 г каждые 12 ч в течение 7 дней.
- ∅ Для эрадикации *H. pylori* - по 0,5 г каждые 8-12 ч в течение 7 или 14 дней (в зависимости от режима).
- ∅ При периоперационной профилактике 0,5 г внутривенно за 1 ч до операции в комбинации с антибиотиками, активными против аэробной флоры (цефалоспорины, фторхинолоны).

Дети

- ∅ Внутрь и внутривенно капельно по 7,5 мг/кг каждые 8 ч.
- ∅ Внутрь назначается независимо от еды.

Препараты группы 5-нитроимидазола

Метронидазол

Формы выпуска

∅ Таблетки по 0,2 г, 0,25 г, 0,4 г и 0,5 г;

∅ Ампулы, флаконы и пластиковые пакеты с раствором, 5 мг/мл;

∅ Флаконы по 0,5 г и 3,0 г порошка для приготовления раствора для инфузий;

∅ Гель, 0,75%.

Препараты группы 5-нитроимидазола

Тинидазол (Фазижин)

Отличия от метронидазола:

Ø более длительный T_{1/2} (11-12 ч);

Ø применяется только внутрь.

Формы выпуска

Ø Таблетки по 0,3 г и 0,5 г.

Препараты группы 5-нитроимидазола

Тинидазол (Фазижин)

Взрослые

∅ Внутрь - в 1-й день 2,0 г в один прием, далее по 1,0 г/сут в 1-2 приема;

∅ для профилактики - 2,0 г за 12 ч до операции.

Дети

∅ Внутрь - 50-60 мг/кг/сут в один прием.

∅ Назначается независимо от еды.

Препараты группы 5-нитроимидазола

ОРНИДАЗОЛ (Тиберал)

Отличия от метронидазола:

- Ø более длительный T_{1/2} (12-14 ч);
- Ø не обладает дисульфирамоподобным эффектом;
- Ø применяется только внутрь.

Форма выпуска

- Ø Таблетки по 0,5 г.



Препараты группы 5-нитроимидазола

ОРНИДАЗОЛ (Тиберал)

Взрослые

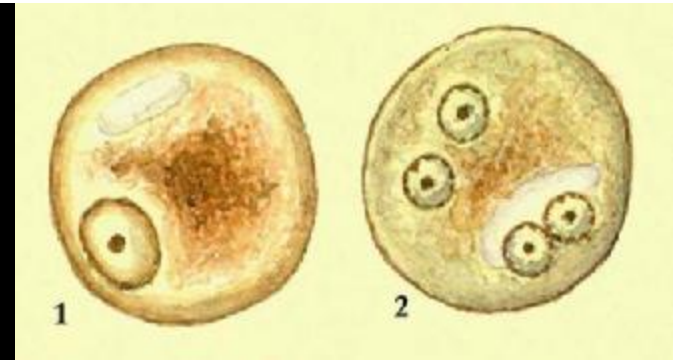
**∅ Внутрь - по 0,5 г каждые 12 ч
независимо от еды.**

Дети

**∅ Внутрь - 25-40 мг/кг/сут в 1-2 приема
независимо от еды.**

Амебиаз (Amoebiasis).

- Ø Хроническое безлихорадочное заболевание протозойной этиологии с преимущественным поражением толстого кишечника, но возможным вовлечением в патологический процесс и других органов.
- Ø Наблюдается преимущественно у детей старшего возраста и взрослых, может быть и у грудных детей.
- Ø Возбудитель — *Entamoeba histolytica*.
- Ø Источником заражения является больной и цистоноситель.
- Ø Болезнь передается контактным, водным, пищевым путями; переносчиками могут служить мухи и тараканы.
- Ø Инкубационный период длится от нескольких недель до нескольких месяцев и даже лет.



Амебиаз (Amoebiasis).

- ∅ Возбудитель амебной дизентерии *Entamoeba histolytica* существует в двух формах: вегетативной и цистной.
- ∅ Затем происходит эксцистация цист и появляются кишечные вегетативные формы (*forma minuta*), которые обычно пребывают в просвете кишечника человека как безвредный комменсал. Такое состояние можно считать бессимптомным амебиазом. Паразит питается остатками органических веществ бактериального происхождения, а не тканями хозяина.
- ∅ Переходу вегетативной формы в цистную способствует анаэробная бактериальная флора (*Colstridium*).
- ∅ Под влиянием аэробных бактерий (*Escherichia coli*) амеба становится патогенной. При этом вегетативная форма растет, выделяет протеолитический фермент, растворяющий ткань, и превращается в тканевую или инвазионную форму (*forma magna*). Данная форма становится гематофагом, в ее эндоплазме появляется большое количество эритроцитов. Это состояние организма характеризуют как инвазионный амебиаз (амебная дизентерия). При этом амебы находятся как в просвете кишечника, так и в его стенке. Однако возможен и системный амебиаз с внекишечными очагами поражения. Распространяясь из кишечника по системе воротной вены, амебы могут вызывать гепатит и абсцессы печени. Иногда отмечаются абсцессы легких и других органов.
- ∅ Эти вегетативные формы быстро погибают в окружающей среде. Стойкими являются цисты, содержащиеся в испражнениях больного. Они сохраняются вне человеческого организма 2—4 нед.

Амебиаз (Amoebiasis).

❌ Клиническая картина.

❌ У детей наблюдается преимущественно кишечная форма амебиаза (амебная дизентерия). Начало болезни постепенное: появляются урчание и схваткообразные боли в животе, тошнота, рвота, жидкий стул 2—3 раза в сутки, иногда чередующийся с запорами. В разгар заболевания стул становится более частым (5—6 раз в сутки), приобретает характерный вид «малинового желе» (содержит слизь и кровь). Отмечаются тенезмы, болезненность по ходу толстого кишечника, развивается нейтрофильный лейкоцитоз; симптомы интоксикации отсутствуют. При хроническом течении появляются дистрофия, анемия. Выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые формы заболевания.

❌ Осложнения.

❌ При амебной дизентерии осложнения делятся на кишечные и внекишечные. К первым относятся прободение кишечника с развитием перитонита, рубцовые сужения и непроходимость кишечника, инвагинация и выпадение слизистой оболочки прямой кишки. Самым серьезным внекишечным осложнением является амебный абсцесс печени, проявляющийся высокой лихорадкой с ознобом, напряжением мышц в верхней половине живота справа и болями, отдающими в правое плечо, увеличением размеров печени, иногда желтухой. Реже имеют место абсцессы легких или других органов.

Амебиаз (Amoebiasis).

Ø **Диагноз.**

Ø Диагноз подтверждается обнаружением в свежих испражнениях вегетативных форм дизентерийных амеб.

Ø **Лечение.**

Ø Лечение проводится циклами.

В зависимости от локализации возбудителя амебиаза, ЛП могут быть представлены следующими основными группами.

- ∅ Амебициды, эффективные при любой локализации патологического процесса: Метронидазол.**
- ∅ Амебициды прямого действия, эффективные преимущественно при локализации амеб в просвете кишечника: Хиниофон.**
- ∅ Амебициды непрямого действия, эффективные при локализации амеб в просвете и в стенке кишечника: Тетрациклины.**
- ∅ Тканевые амебициды, действующие на амеб в стенке кишечника и в печени: Эметина гидрохлорид.**
- ∅ Тканевые амебициды, эффективные преимущественно при локализации амеб в печени: Хлорохин (хингамин). При абсцессах печени, амебиазе легких назначается хлорохин дифосфат.**

Существует и вторая классификация, в зависимости от стадии течения процесса:

- ∅ При бессимптомном амебиазе, подтвержденном лабораторно (бациллоносительство или хроническая дизентерия), применяют:
 - ü *хинолоны первого поколения (хиниофон, интестопан).*
 - ü *арсениты и арсенаты (амебал, бемарсал, амебикон);*
 - ü *антибиотики (тетрациклины);*
 - ü *препараты разной химической структуры (дилоксанид, хлорбетамид, хлорофеноксамид).*
- ∅ При инвазионном (кишечном) амебиазе назначают:
 - ü *препараты эметина (эметин, дигидроэметин, эметин висмут-йодид);*
 - ü *тетрациклины.*
 - ü *препараты разного химического строения (хлорбетамид, хлорофеноксамид);*
 - ü *производные нитроимидазола (метронидазол, тинидазол, орнидазол).*
- ∅ При внекишечном амебиазе используют:
 - ü *производное 4-аминохинолина — хингамин (хлорохин).*
 - ü *производные нитроимидазола (метронидазол, тинидазол, орнидазол).*
 - ü *препараты эметина (эметин, дигидроэметин).*

ЭМЕТИН

- ∅ **ЭМЕТИН** — алкалоид, содержащийся в корне ипекакуаны.
- ∅ *Действует эметин на амёб, локализованных как внекишечно (например, в печени, где вещество накапливается в высоких концентрациях), так и в стенке кишечника. На амёб, находящихся в просвете кишечника, препарат не влияет.*
- ∅ Механизм действия связан с прямым действием на паразита. Эметин вызывает дегенерацию ядер и ретикуляцию цитоплазмы амёб за счет нарушения переноса аминокислот от транспортной РНК к рибосомному белку.
- ∅ Фармакокинетика
- ∅ Эметин можно назначать внутрь. Однако он обладает горьким вкусом и сильным раздражающим действием на слизистую оболочку кишечника. Поэтому при его приеме внутрь часто развивается тошнота и рвота, из-за чего препарат из желудочно-кишечного тракта всасывается не полностью.
- ∅ Эметин чаще вводят подкожно или глубоко в мышцу. При этом он хорошо абсорбируется и поступает в кровь, откуда проникает в различные органы и ткани. Более всего он накапливается в печени, с чем связывают его наивысшую активность при амёбном гепатите. Эметин в активной форме и в достаточно большом проценте секретирруется в просвет кишечника. Часть препарата удаляется из организма через почки. При длительном использовании эметин способен накапливаться, его существенное количество регистрируют в крови даже через 40—60 дней после прекращения лечения им.

ЭМЕТИН

Нежелательные побочные эффекты

- ❌ Прием препарата сопровождается сильным раздражающим действием. Этот эффект наблюдают чаще при подкожном введении и реже при внутримышечном. На месте введения появляются болезненность, ригидность и атония мышц, возможно образование абсцессов. Иногда развиваются экзематозные поражения и даже генерализованная крапивница, сопровождающаяся зудом.
- ❌ Нарушения функции желудочно-кишечного тракта развиваются как при оральном, так и парентеральном введении эметина. Наиболее яркими проявлениями этого вида осложнений являются тошнота, рвота, понос. Раздражающее действие эметина на кишечник является следствием не только прямого, но и центрального действия, связанного со стимуляцией триггерной зоны продолговатого мозга.
- ❌ Эметин может вызывать тахикардию, боли в сердце, артериальную гипотензию, миокардит и перикардит. На ЭКГ регистрируют изменения типичные для кардиотоксического влияния на сердце. Эти расстройства развиваются у 25—50% пациентов.
- ❌ Кроме того, отмечается общая слабость, напряженность и болезненность мышц. Очевидно, эти эффекты являются следствием нервно-мышечной блокады, вызываемой препаратом.