

Антипротозойні лікарські засоби

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Найпростіші – рухливі одноклітинні еукаріотичні організми, які заселили майже всі середовища проживання та екологічні ніші. Як група найпростіші несуть відповідальність за величезний тягар хвороб у людей, а також у популяції домашніх і диких тварин. Історично малярія була однією з найбільших захворювань людства. Навіть у наш час кожного року реєструється понад 200 млн випадків малярії, що є причиною майже 0,5 млн смертей. У цьому розділі ми спочатку розглянемо деякі загальні характеристики найпростіших, обговоримо взаємодію зазначених паразитів та їх хазяїнів, а потім розглянемо лікування кожної групи захворювань. З огляду на глобальне значення малярії є основною темою.

ВСТУП

Залежно від способу руху найпростіші можна класифікувати на чотири основні групи: *амеби*, *джегутикові* та *споровики*, які легко характеризуються, до останньої групи належать *інфузорії* та інші організми з невизначеною належністю, зокрема *Pneumocystis jirovecii*, наведені в останньому розділі. Найпростіші мають різноманітну харчову поведінку, окремі є паразитами. Багато з них мають складні життєві цикли, інколи з кількома хазяїнами, подібно до гельмінтів, що описані у розд. 56. У табл. 55.1 наведені деякі найпростіші, що мають клінічне значення, та захворювання, які вони зумовлюють, а також огляд протимікробних лікарських засобів.

ВЗАЄМОДІЯ ПАРАЗИТ-ХАЗЯЇН

У той час як ссавці розробили дуже ефективні механізми захисту від вторгнення паразитів, багато видів останніх, у свою чергу, розвинули складну тактику захисту.

Один з поширених методів паразитування полягає в пошуку притулку в клітинах хазяїна, куди не можуть потрапити антитіла. Так роблять більшість найпростіших, наприклад: види *плазмодію* живуть в еритроцитах, *лейшманії* уражують виключно макрофаги, *трипаносоми* захоплюють багато інших типів клітин. Хазяїн має справу з цими внутрішньоклітинними «втікачами», задіюючи цитотоксичні CD8+ Т клітини та Т-хелпери (Th)1 цитокінового шляху, такі

як інтерлейкін (IL)-2, фактор некрозу пухлин (TNF)- α та інтерферон- γ . Наведені цитокіни (див. розд. 19) активують макрофаги, що потім можуть вбивати заражені клітини разом з внутрішньоклітинними паразитами.

Як було пояснено в розділі 7, Th1 шлях відповіді може бути пригнічений Th2 цитокіновим шляхом (наприклад, трансформувальним фактором росту- β , IL-4 та IL-10). Деякі внутрішньоклітинні паразити використали цей факт, стимулюючи вироблення Th2 цитокінів, таким чином зменшуючи уразливість до активованих макрофагами Th1. Наприклад, інвазія макрофагів видами *Leishmania* індукуює трансформувальний фактор росту- β , IL-10, інактивує шлях комплементу та знижує регулювання багатьох інших внутрішньоклітинних захисних механізмів (Singh та ін., 2012). Подібні механізми активуються при гельмінтних інвазіях (див. розд. 56).

Toxoplasma gondii пристосувалась до регулювання захисних реакцій хазяїна. Остаточний хазяїн (тобто місце, де відбувається статеве рекомбінація) найпростішого – це кішка, але люди випадково можуть бути проміжними хазяїнами безстатевих форм паразита. У людей *T. gondii* заражає численні типи клітин та має дуже вірулентну реплікативну стадію. Для того щоб хазяїн вижив, він стимулює продукування інтерферону- γ , модулюючи клітинно-опосередковані реакції та сприяючи енцистингу (а отже, стійкості) паразита в тканинах.

МАЛЯРІЯ ТА ПРОТИМАЛЯРІЙНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Малярію¹ спричиняють паразити, що належать до роду *Plasmodium*. Чотири основні види можуть інфікувати людей: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* та *P. malariae*. Споріднений паразит, який заражає мавп, *P. knowlesi*, також може інфікувати людей та викликає дедалі більшу стурбованість в окремих регіонах, зокрема Південно-Східній Азії. В усіх випадках переносником є самка комара *Anopheles*. Вона розмножується в застійній воді й хвороба, яку вона поширює, є однією з основних причин смертності на нашій планеті.

У XX ст. малярія була знищена в більшості країн з помірним кліматом. Також ВООЗ нама-

¹ Колись вважалося, що хвороба виникає на болотистій землі, звідси і латинська назва «*mal aria*», означає погане або отруйне повітря.

Таблиця 55.1 Головні протозойні інфекції та поширене медикаментозне лікування

Тип	Види	Захворювання	Поширене медикаментозне лікування
Амеба	<i>Entamoeba histolytica</i>	Амебна дизентерія	Метронідазол, тинідазол, ділоксанід
Джгутикові	<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> <i>Trypanosoma brucei gambiense</i>	Сонна хвороба	Сурамін, пентамідин, меларпазол, ефлорнітин, ніфуртімокс
	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Хвороба Шагаса	Ніфуртімокс, бензнідазол
	<i>Leishmania tropica</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Leishmania mexicana</i> <i>Leishmania braziliensis</i>	Кала-азар Виразка Чиклеро Еспундія Східна хвороба	Стибоглюконат натрію, амфотерицин пентамідин етіонат
	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Вагініт	Метронідазол, тинідазол
	<i>Giardia lamblia</i>	Діарея, стеаторея	Метронідазол, тинідазол, мепакрин
	<i>Plasmodium falciparum</i> ^a <i>Plasmodium vivax</i> <i>Plasmodium ovale</i> <i>Plasmodium malariae</i>	Злоякісна третинна малярія Доброякісна третинна малярія Доброякісна третинна малярія Квартанова малярія	Артемизин, атоваквон, хлорохін, кліндаміцин, дапсон, доксициклін, люмефантрин, мефлохін, примахін, прогуаніл, піриметамін, хінін, сульфадоксин, тефанохін та тетрациклін
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Енцефаліт, вроджені вади розвитку, захворювання очей	Піриметамін-сульфадіазин
Інфузорії та інші	<i>Pneumocystis carinii</i> ^b	Пневмонія	Ко-тримоксазол, атоваквон, пентамідину ізетіонат

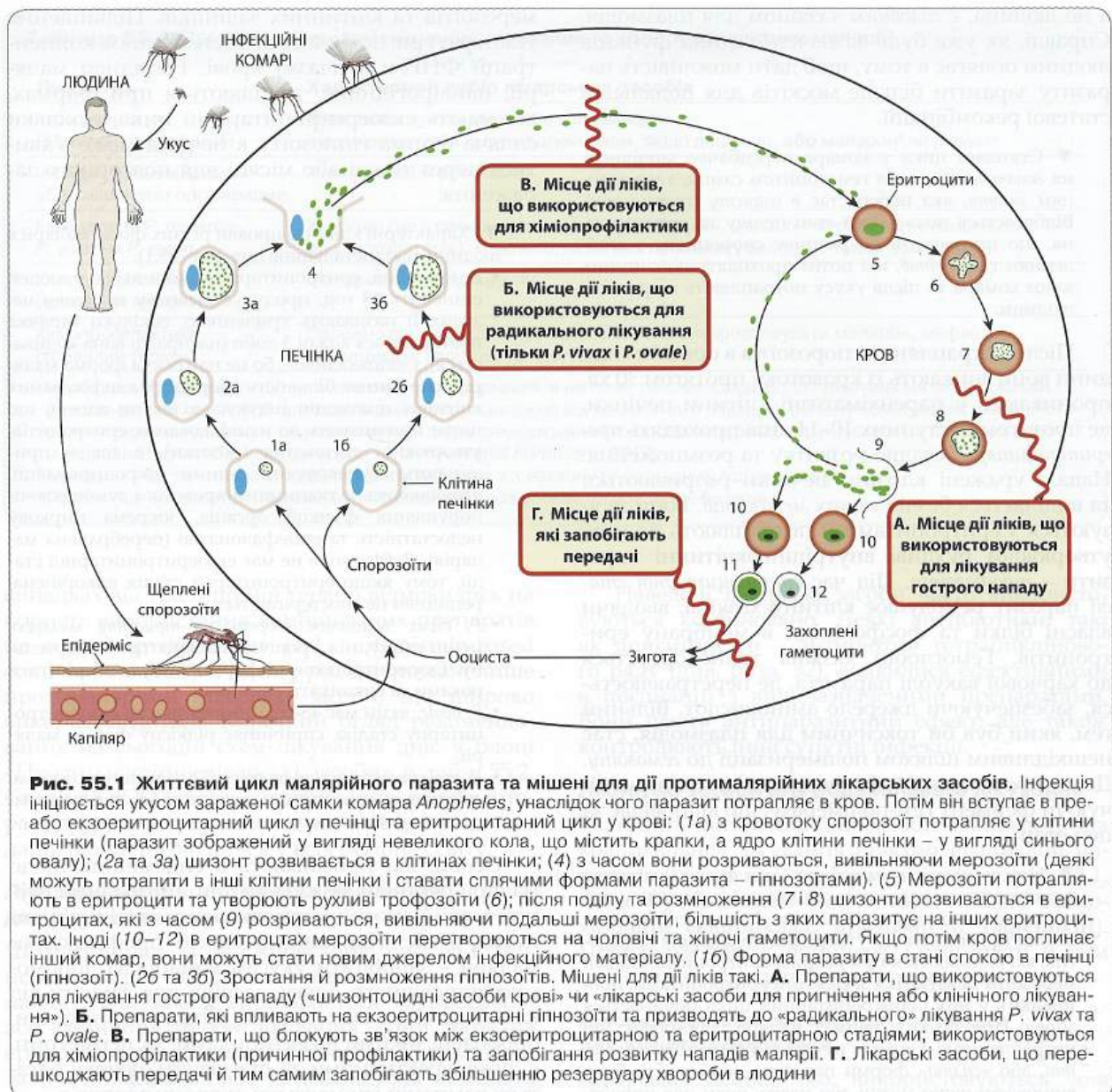
^a Див. також табл. 55.2.^b Цей організм має невизначену класифікацію. Більш детальну інформацію див. у тексті, а для подальших коментарів – у розд. 54

галася ліквідувати малярію в інших регіонах, використовуючи потужні «залишки» інсектицидів та високоефективні протималярійні препарати, такі як **хлорохін**, які на той час стали доступними. До кінця 1950-х років захворюваність на малярію різко знизилася. Однак з 1970-х років стало зрозуміло, що знижити хворобу не вдалося, значною мірою через збільшення стійкості комарів до інсектицидів і паразитів до протималярійних препаратів.

Завдяки значному збільшенню витрат (на сьогодні близько 3 млрд доларів) на охорону здоров'я суспільства, таких як програма **Партнерства за скорочення масштабів захворюваності на малярію** (яка фінансується партнерством транснаціональних організацій, включаючи ВООЗ та Світовий банк), показник глобальної смертності від малярії за останні 5 років знизився приблизно на 1/4, у деяких географічних районах – майже на 50 % (наприклад, у західній частині Тихого океану та Південно-Східній Азії). Незважаючи на це, загальна статистика створює похмуру картину. Відповідно до звіту ВООЗ за 2016 р., половина населення планети перебуває під загрозою захворювання, і це залишається важливою проблемою охорони здоров'я в більш ніж 100 країнах. За оцінками, у 2015 р., було зареєстровано 212 млн випадків та більш ніж 400 тис. смертей від цієї хвороби. Понад 90 % з них зафіксовані в Африці на південь від Сахари, більшість жертв – діти. У

Малярія

- Малярію спричиняють різні види плазмодіїв, переносником яких є самка комара *Anopheles*. Спорозоїти (безстатева форма паразита) потрапляють в організм хазяїна після укусу комах та перетворюються в печінці на:
 - шизонти (доеритроцитарна стадія), які вивільняють мерозоїти, що інфікують еритроцити, утворюючи рухомі трофозоїти, які після розвитку вивільняють ще одну групу мерозоїтів, що інфікують еритроцити, зумовлюючи гарячку; це становить **еритроцитарний цикл**;
 - сплячі гіпнозоїти, що пізніше можуть вивільнити мерозоїти (екзоеритроцитарна стадія).
- До основних малярійних паразитів, що спричиняють триденну («кожен третій день») малярію належать:
 - *P. vivax*, що зумовлює доброякісну триденну малярію;
 - *P. falciparum*, що зумовлюють злоякісну триденну малярію; на відміну від *P. vivax*, цей плазмодій не має екзоеритроцитарної стадії.
- Деякі мерозоїти перетворюються на гаметоцити – статеві форми паразита. Потрапляючи в організм комара, вони дають початок подальшим стадіям життєвого циклу паразита всередині комах.



тих, хто вижив, можуть відзначатися тривалі психічні розлади. До інших груп ризику належать вагітні, біженці та робітники, які в'їжджають в ендемічні регіони. Малярія також є величезним економічним навантаженням на країни, в яких вона поширена.

Викликає занепокоєння той факт, що малярія закріпилася в інших країнах, де вона, як правило, не є ендемічною. Наприклад, в Європі практично всі зареєстровані випадки (понад 6000 у 2014 р.) захворювання – це завізна малярія². Ця

цифра залишається досить постійною, на відміну від глобального зменшення випадків. Це явище частково зумовлене збільшенням міжнародних поїздок, імміграцією з країн, де хвороба є ендемічною та, можливо, глобальним потеплінням.

До симптомів малярії належать: гарячка, тремтіння, біль у суглобах, головний біль, повторне блювання, генералізовані судороги та кома. Симптоми виявляються лише через 7–9 днів після укусу зараженим комаром. На сьогодні найнебезпечнішим паразитом є *P. falciparum*.

ЖИТТЄВИЙ ЦИКЛ МАЛЯРІЙНОГО ПАРАЗИТА

Життєвий цикл паразита складається зі *статевого циклу*, що відбувається у самці комара *Anopheles*, та *безстатевого* – в організмі людини (рис. 55.1 та блок «Малярія»). Саме тому комар,

² «Аеропортна малярія» спричинена зараженими комарами в літаках, що прилітають з районів ендемічної зони; «багажна малярія» спричинена наявністю комарів у багажі, що прибуває з таких районів; «малярія злітно-посадкової смуги», коли був контакт пасажирів, які мали зупинку в ендемічних районах, але навіть не залишали літак.

а не людина, є головним хазяїном для плазмодія. Справді, як уже було зазначено, єдина функція людини полягає в тому, щоб дати можливість паразиту заразити більше москітів для подальшої статевої рекомбінації.

▼ Статевий цикл у комара передбачає запліднення гаметоцита самки гематоцитом самця, з утворенням зиготи, яка переростає в ооцисту (спороцисту). Відбувається подальший етап поділу та розмноження, що призводить до розриву спороцисти з виділенням спорозоїтів, які потім проходять до слинних залоз комара та після укусу потрапляють в організм людини.

Після потрапляння спорозоїтів в організм людини вони зникають із кровотоку протягом 30 хв, проникають у паренхіматозні клітини печінки, де протягом наступних 10–14 днів проходять *пре-еритроцитарну* стадію розвитку та розмноження. Надалі уражені клітини печінки розриваються та виділяється безліч нових *мерозоїтів*. Вони зв'язуються з еритроцитами й потрапляють до них, утворюючи рухливі внутрішньоклітинні паразити – *трофозоїти*. Під час *еритроцитарної* стадії паразит ремодулює клітину хазяїна, вводячи власні білки та фосфоліпіди в мембрану еритроцитів. Гемоглобін хазяїна транспортується до харчової вакуолі паразита, де перетравлюється, забезпечуючи джерело амінокислот. Вільний гем, який був би токсичним для плазмодія, стає нешкідливим шляхом полімеризації до *гемозоїну*. Деякі протималярійні препарати діють, пригнічуючи фермент гем-полімеразу, що відповідає за цей етап.

▼ Нижче наведену мітотичну реплікацію паразита в еритроцитах називають *шизонтом*, а його швидке зростання та поділ – *шизогонією*. Інша фаза розмноження призводить до утворення подальших мерозоїтів, які виділяються при розриві еритроцитів. Надалі мерозоїти зв'язуються зі свіжими еритроцитами, проникають у них і еритроцитарний цикл починається знову. При деяких формах малярії спорозоїти, що потрапляють у клітини печінки, утворюють *гіннозоїти*, або «сплячі» форми паразита, які можуть бути відновлені через місяці або навіть роки для продовження екзоеритроцитарного циклу розмноження.

Малярійні паразити можуть розмножуватися в організмі з феноменальною швидкістю – один паразит *P. vivax* може утворити 250 млн мерозоїтів за 14 діб. Для оцінювання необхідної дії протималярійного лікарського засобу, слід пам'ятати, що знищення 94 % паразитів кожні 48 год забезпечить лише підтримку рівноваги й не призведе до подальшого зменшення їх кількості або схильності до поширення. Деякі мерозоїти, потрапляючи в еритроцити, диференціюють на чоловічі та жіночі гаметоцити. Вони можуть завершити свій цикл лише тоді, коли комар знову забирає їх, висмоктуючи кров із зараженого хазяїна.

Періодичні епізоди гарячки, що характеризують малярію, виникають унаслідок синхронізованого розриву еритроцитів з виділенням

мерозоїтів та клітинних залишків. Підвищення температури пов'язане зі збільшенням концентрації ФНП-а в плазмі крові. Рецидиви малярії, найвірогідніше, трапляються при формах, які мають екзоеритроцитарний цикл, оскільки спляча форма гіннозоїту в печінці може з'явитися через тижні або місяці для повторного зараження.

▼ Характерні клінічні прояви різних форм малярії в людини такі (детальніше див. рис. 55.1):

- *P. falciparum*, еритроцитарний цикл якого в людей становить 48 год, продукує *злоякісну триденну малярію*. Її називають триденною, оскільки гарячка повторюється кожні 3 доби (насправді вона коливається), і «злоякісною», бо це найтяжча форма малярії і спричиняє більшість смертей. На інфікованих клітинах плазмодій індукує молекули адгезії, що потім прилипають до неінфікованих еритроцитів, утворюючи скупчення (розетки), а також прилипають і упаковують судини мікроциркуляції, втручаючись у тканинний кровотік і зумовлюючи порушення функції органів, зокрема ниркову недостатність та енцефалопатію (церебральна малярія). *P. falciparum* не має екзоеритроцитарної стадії, тому якщо еритроцитарна стадія викорінена, рецидиви не спостерігаються.
- *P. vivax* зумовлює *доброякісну триденну малярію*, менш тяжку, ніж тропічна малярія та не смертельну. Екзоеритроцитарні форми можуть зберігатися роками та викликати рецидиви.
- *P. ovale*, який має 48-годинний цикл та екзоеритроцитарну стадію, спричиняє рідкісну форму малярії.
- *P. malariae* характеризується 72-годинним циклом, спричиняє *чотириденну малярію* та не має екзоеритроцитарного циклу.

Особи, які проживають в ендемічних щодо малярії регіонах, можуть набути природний імунітет, який зникає за умови відсутності в регіоні понад 6 міс. Найкращий спосіб профілактики малярії – запобігати укусам комарів за допомогою відповідного одягу, засобів для захисту від комарів та сітки над ліжком. Сітки над ліжками, оброблені такими інсектицидами, як перметрин, є дуже ефективними та становлять основу багатьох кампаній громадської охорони здоров'я.

ПРОТИМАЛЯРІЙНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Більшість сучасних лікарських засобів ефективні лише проти еритроцитарної фази життєвого циклу паразитів (за винятком *примахіну*). Окремі використовують для профілактики малярії (табл. 55.2), інші спрямовані на лікування гострих нападів. Загалом протималярійні препарати класифікують за їх дією проти різних стадій життєвого циклу паразита (див. рис. 55.1). На рис. 55.2 зображена хімічна структура деяких значущих агентів, на рис. 55.3 узагальнено відомості про їх молекулярні мішені.

Застосування препаратів для лікування малярії значно змінилося за останні півстоліття, головним чином через розвиток стійкості до хлорохіну та інших раніше ефективних комбінацій лікарських засобів (див. Butler et al., 2010). У таких

Таблиця 55.2 Приклади медикаментозного лікування та хіміопрофілактики малярії^а

Лікувати...	Характерний вибір лікарських засобів
Інфікування <i>Plasmodium falciparum</i>	Хінін, потім доксициклін або кліндаміцин; іноді піриметамін із сульфадоксином, якщо доцільно, або маларон ^б чи ріамет ^в
Інфікування невідомими або змішаними організмами	Хінін, маларон або ріамет
Інфікування <i>P. malariae</i> , <i>P. vivax</i> чи <i>P. ovale</i>	Хлорохін (не в резистентних регіонах) або хінін, маларон чи ріамет (у резистентній до хлорохіну зоні), можливо, після них примахін у випадку <i>P. vivax</i> або <i>P. ovale</i>
Хіміопрофілактика (короткий термін)	Маларон або доксициклін
Хіміопрофілактика (тривалий термін)	Залежно від необхідної тривалості можна використовувати маларон, мефлохін, доксициклін, хлорохін та прогуаніл

^а Необхідно враховувати, що це лише коротка інформація, а не повні рекомендації щодо призначення ліків, оскільки рекомендовані комбінації препаратів змінюються залежно від конкретного пацієнта, регіону відвідування, загального ризику зараження, наявності резистентних форм захворювання тощо. Ця інформація ґрунтується на поточних рекомендаціях Великої Британії (джерело: *British National Formulary*, 2017).

^б Маларон – це запатентована фіксована комбінація атоваквону та прогуанілу гідрохлориду.

^в Ріамет – це запатентована комбінація фіксованих доз артеметеру та люмефантрину

випадках від традиційної терапії відмовились на користь використання комбінованих препаратів на основі артемізиніну (англ. artemisinin-based combination, АСТ). У цьому розділі описані лише протималярійні лікарські засоби, що широко використовуються. Короткий огляд рекомендованих на сьогодні схем лікування див. у блоці «Протималярійні лікарські засоби» й табл. 55.2. Сторінка ВООЗ щодо «малярії» (див. список літератури) містить посилання на останні рекомендації, що застосовуються у всіх регіонах світу.

Лікарські засоби, що використовуються для лікування гострого нападу

Шизонтоцидні засоби крові (див. рис. 55.1, місце А) використовуються для лікування гострого нападу, але також виробляються «супресивні» або «клінічні» засоби лікування. Вони діють на еритроцитарні форми плазмодію. У разі зараження *P. falciparum* або *P. malariae*, які не мають екзоеритроцитарної стадії, зазначені лікарські засоби дають лікувальний ефект, однак у разі зараження *P. vivax* або *P. ovale* вони пригнічують фактичний напад, тоді як екзоеритроцитарні форми можуть знову з'явитися пізніше, спричиняючи рецидиви.

До цієї групи препаратів належать:

- артемізинін та споріднені сполуки, отримані з китайської рослини *цингао*, зазвичай використовуються в комбінації з іншими лікарськими засобами;
- хінолін-ментоли (наприклад, **хінін** та **мефлохін**) та різні 4-амінохіноліни (наприклад **хлорохін**);
- препарати, що перешкоджають синтезу фолату (наприклад дапсон) або його дії (наприклад, **піриметамін** та **прогуаніл**);
- **атоваквон**, що впливає на мітохондріальну функцію.

Наведені лікарські засоби часто використовуються комбіновано. Деякі антибіотики, такі як **доксициклін** – антибіотик тетрациклінового ряду (див. розд. 52), виявилися ефективними в поєднанні з вищезазначеними препаратами. Вони дають антипаразитний ефект, але також контролюють інші супутні інфекції.

Лікарські засоби для радикального лікування

Тканинні шизонтоцидні засоби впливають на «радикальне» лікування шляхом ерадикації паразитів *P. vivax* та *P. ovale* у печінці (див. рис. 55.1, місце Б). Зазначену дію чинять лише 8-амінохіноліни (наприклад, примахін й **тафенохін**). Препарати також руйнують гаметоцити й тим самим зменшують поширення інфекції.

Лікарські засоби що використовуються для хіміопрофілактики

Лікарські засоби, що використовуються для хіміопрофілактики (також відомі як *причинно-профілактичні засоби*) блокують зв'язок між екзоеритроцитарною та еритроцитарною стадіями й таким чином запобігають розвитку нападів малярії. Справжня причинно-наслідкова профілактика, а саме запобігання інфікуванню шляхом знищення спорозоїтів у разі потрапляння до організму хазяїна наявними лікарськими засобами, є неможливою, хоча в майбутньому цього можна досягти за допомогою вакцин. Клінічним нападом можна запобігти хіміопрофілактичними препаратами, які вбивають паразитів при виході з печінки після прееритроцитарної стадії (див. рис. 55.1, місце В). До лікарських засобів, що використовуються з метою хіміопрофілактики, належать: похідні артемізиніну, хлорохін, **люмефантрин**, мефлохін, прогуаніл, піриметамін, дапсон та доксициклін. Часто вони використовуються в комбінаціях.

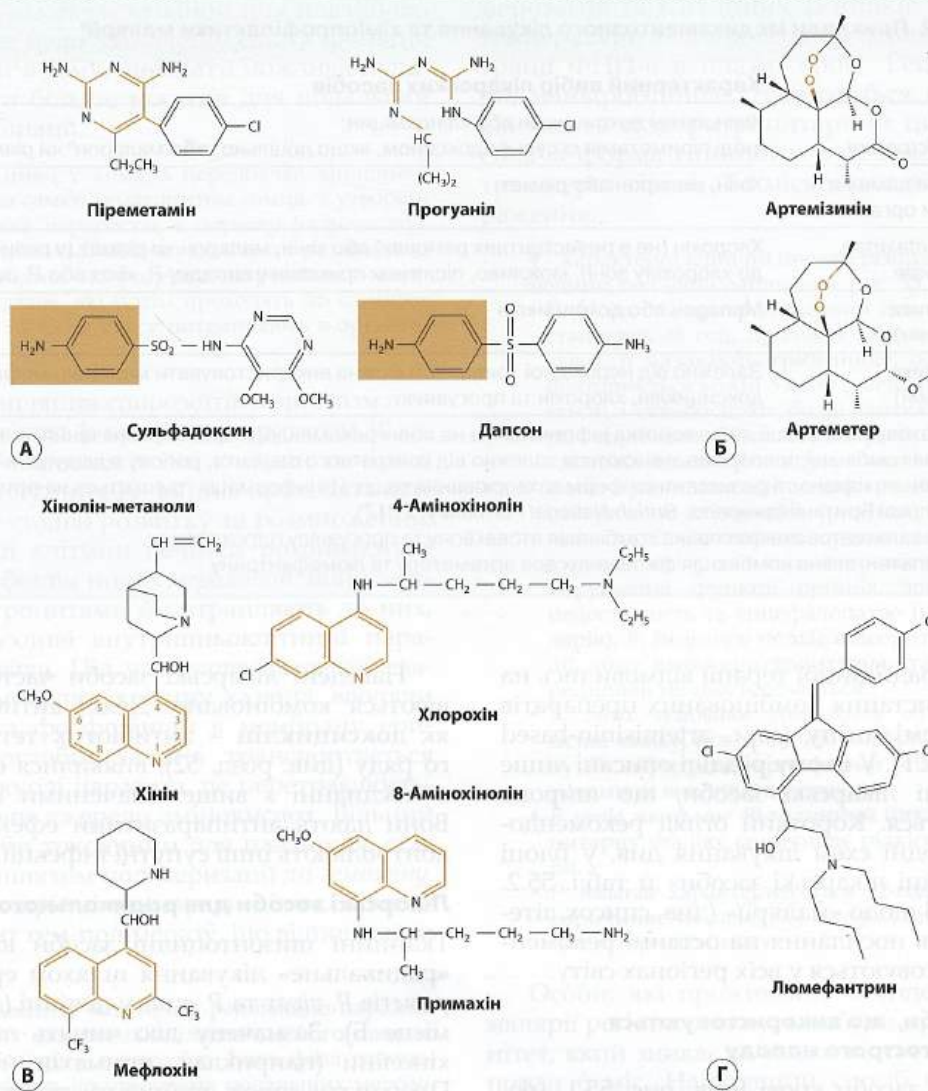


Рис. 55.2 Структура деяких наведених протималарійних лікарських засобів. **А.** Препарати, які діють на фолатний цикл плазмодію. Антагоністи фолієвої кислоти (піриметамін, прогуаніл) інгібують дигідрофолатредуктазу; зв'язок між цими препаратами та частиною птеридину позначений помаранчевим кольором. Сульфони (наприклад дапсон) та сульфаніламід (наприклад сульфадоксин) конкурують з пара-амінобензойною кислотою за дигідропротероат-синтетазу (взаємозв'язок продемонстровано в помаранчевому блоці; див. також розд. 51 та 52). **Б.** Артемізинін та похідні артеметеру. Зверніть увагу на структуру містка ендопероксиду (помаранчевого кольору), яка має вирішальне значення для їх дії. **В.** Деякі хінолонові протималарійні лікарські засоби. Хіноліновий фрагмент зображений помаранчевим кольором. **Г.** Ариловий аміноспирт люмефантрин

Антималарійна терапія та життєвий цикл паразитів

Препарати, що використовуються для лікування малярії, спрямовані на кілька точок дії, оскільки жоден агент не може впливати на весь життєвий цикл паразита:

- Препарати, що використовуються для лікування гострого нападу малярії діють на паразитів, які перебувають у крові. Їх призначають у разі інфекцій, спричинених паразитами (наприклад *P. falciparum*), що не мають екзоеритроцитарної стадії.
- Препарати, що використовуються для профілактики, діють на мерозоїти, які виходять з клітин печінки.
- Препарати, що використовуються для «радикального лікування», активні проти паразитів.
- Деякі лікарські засоби діють на гаметоцити та запобігають передачі комарами.

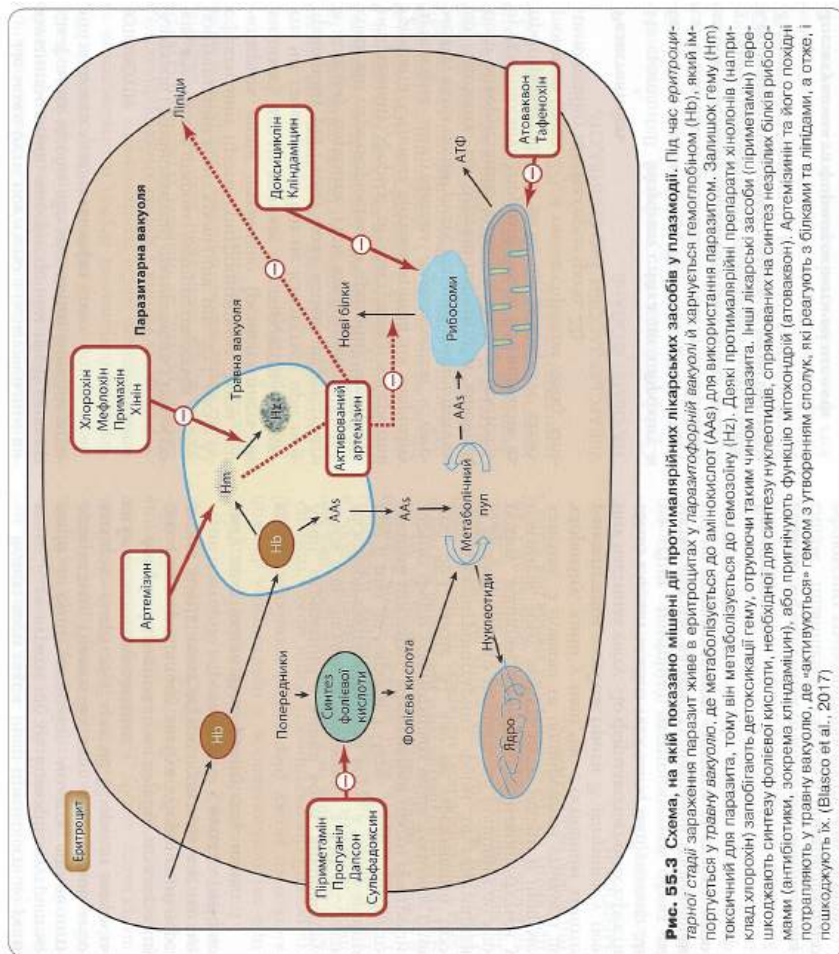


Рис. 55.3 Схема, на якій показано мішені дії протималарійних лікарських засобів у плазмодії. Під час еритроцитарної стадії зараження паразит живе в еритроцитах у паразитарній вакуолі й харчується гемоглобіном (Hb), який імпортуються у травну вакуолю, де метаболізується до амінокислот (AAAs) для використання паразитом. Залишок гемоглобіну (Hm) токсичний для паразита, тому він метаболізується до гемозоїну (Hz). Деякі протималарійні препарати хінолонів (наприклад хлорохін) запобігають детоксикації гемоглобіну, отруюючи таким чином паразита. Інші лікарські засоби (піриметамін) перешкоджають синтезу фолієвої кислоти, необхідної для синтезу нуклеотидів, спрямованих на синтез незрілих білків рибосомами (антибіотики, зокрема кліндаміцин), або пригнічують функцію мітохондрій (атоваквон). Артемізинін та його похідні потрапляють у травну вакуолю, де «активуються» гемом з утворенням сполук, які реагують з білками та ліпідами, а отже, і пошкоджують їх. (Blasco et al., 2017)

▼ Хімопрофілактичні препарати дають особам, що мають намір подорожувати до ендемічних щодо малярії регіонів. Уведення препарату потрібно починати щонайменше за 1 тиж. до в'їзду в зону та продовжувати протягом усього часу перебування й принаймні 1 міс. після повернення. Жодна хімопрофілактична схема не є на 100 % ефективною, можуть виникнути побічні ефекти. Труднощі виникають у дотриманні режимів, що вимагають вживати різні препарати в різний час, також для подорожей у різні регіони призначені препарати можуть відрізнятися.

Короткий огляд загально рекомендованих режимів хімопрофілактики наведено в табл. 55.2.

Лікарські засоби, що використовуються з метою профілактики передачі інфекції

Деякі лікарські засоби (наприклад, примахін, прогуаніл та піриметамін) також можуть руйнувати гаметоцити (див. рис. 55.1, місце Г), запобігаючи передаванню комаром, а отже, зменшуючи схильність людини до захворювання, хоча для цього впливу вони рідко використовуються самостійно.

Резистентність до лікарських засобів

Резистентність паразитів є серйозною та постійною проблемою майже щодо всіх протималарійних лікарських засобів, за винятком люмефантрину. У багатьох випадках стійкі штами паразита з'являються протягом десятиліття, а то й менше після запровадження нового препарату. Здебільшого резистентність зумовлена раптову появою точкових мутацій білків-мішеней, таких як дигідрофолатредуктаза (що надає стійкість до антифолатних лікарських засобів, таких як протуаніл), або в субодиниці мітохондріального цитохрому В (що забезпечує стійкість до атоваквону). Також відзначають мутації в транспортних паразитів, що полегшують проникнення або контолюють вихід хінолонових препаратів у травну вакуолю і можуть зумовити резистентність та мутації інших ферментів (див. Blasco et al., 2017).

Досить тривожним явищем є збільшення мляжної лікарської резистентності у певних частинах світу.

Це може бути пов'язано з незадовільним виконанням вимог, використанням неефективних лікарських засобів або місцевими змінами імунної відповіді хазяїна на інфекцію.

ХЛОРОХІН

Хлорохін (4-амінохінолін) призначають з 1940-х років, але все ще широко використовується як шизонтоцидний агент крові (див. рис. 55.1, місце А), ефективний проти еритроцитарних форм усіх чотирьох видів плазмодію (резистентність не виникає), але не впливає на спорозоїти, гіпнозоїти чи гаметоцити. Він не іонізується при нейтральному рН і тому може вільно дифундувати в лізосому паразита. При кислотному рН лізомами він перетворюється в протонну мембранонепроникну форму та «застрягає» в середині паразита. Основна антималярійна дія хлорохіну зумовлена інгібуванням *гемополімерази* – ферменту, який полімеризує вільний токсичний гем до гемозоїну. Це отруює паразита й запобігає його використанню амінокислот для протеолізу гемоглобіну. Хлорохін також призначають як протиревматоїдний засіб, що модифікує захворювання (розд. 27), а також справляє деяку хінідиноподібну дію на серце (розд. 22).

Резистентність

На сьогодні *P. falciparum* стійка до хлорохіну в більшості частин світу. Розвиток резистентності є наслідком посиленого витоку лікарського засобу з везикул паразита в результаті мутацій у генах-транспортерах плазмодію (Baird, 2005). Серйозною проблемою також є резистентність *P. vivax* до хлорохіну.

Застосування та фармакокінетичні аспекти

Хлорохін зазвичай призначають перорально, але при тяжкій тропічній малярії можна вводити невеликі дози частими внутрішньом'язовими чи підшкірними ін'єкціями, або шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії. Після перорального застосування він повністю поглинається, добре розподіляється в тканинах та накопичується в еритроцитах паразита. Вивільнення з тканин та інфікованих еритроцитів відбувається повільно. Препарат метаболізується в печінці та виводиться із сечею: 70 % у незміненому вигляді, 30 % – у вигляді метаболітів. Елімінація відбувається повільно, основна фаза має період напіввиведення 50 год, а залишок зберігається протягом тижнів або місяців.

Небажані ефекти

Хлорохін дає мало побічних ефектів, коли його вводять для хіміопрофілактики. Однак небажані ефекти, зокрема нудота, блювання, запаморочення, нечіткість зору, головний біль та кропив'янка, можуть виникати при введенні більших доз для лікування гострих нападів малярії.

Великі дози також іноді призводять до ретинопатій та втрати слуху. Болосні внутрішньовенні ін'єкції хлорохіну можуть спричинити артеріальну гіпотензію, при застосуванні високих доз – смертельні аритмії. Хлорохін вважається безпечним для вагітних.

Амодіахін чинить дуже подібну до хлорохіну дію. Кілька років тому він був заборонений через ризик виникнення агранулоцитозу, але на сьогодні повторно впроваджений у кількох регіонах світу, де стійкість до хлорохіну ендемічна.

ХІНІН

Хінін, отриманий з хінної кори, використовується для лікування «гарячки» з XVI ст., коли місіонери-єзуїти привезли кору, а також знання про її дію до Європи з Перу. Хінін – шизонтоцидний препарат, ефективний проти еритроцитарних форм усіх чотирьох видів плазмодію (див. рис. 55.1, місце А), але не ефективний проти екзоеритроцитарних форм та гаметоцитів *P. falciparum*. Його механізм дії подібний до хлорохіну, водночас хінін менше накопичується у плазмі, тому можуть бути задіяні й інші механізми. З появою та поширенням стійкості до хлорохіну, хінін у наш час є основним хіміотерапевтичним засобом проти *P. falciparum* у певних частинах світу. До фармакологічних ефектів щодо тканин хазяїна належать: інгібувальна дія на серце, помірний окситоциновий ефект на матку під час вагітності, незначна блокувальна дія на нервово-м'язові синапси та слабка жарознижувальна дія.

Резистентність

Деякою мірою стійкість до хініну виникла внаслідок підвищеної експресії плазмодіальних ефлуксних транспортерів лікарських засобів.

Фармакокінетичні аспекти

Хінін добре абсорбується й зазвичай його вживають перорально 7-денним курсом. Також препарат можна вводити шляхом повільної внутрішньовенної інфузії при тяжких інфекціях *P. falciparum* та пацієнтам з блюванням. Може виникнути необхідність навантажувальної дози, але болосне внутрішньовенне введення протипоказане через ризик серцевих аритмій. Період напіввиведення препарату становить 10 год; він метаболізується в печінці, а метаболіти виводяться із сечею протягом близько 24 год.

Небажані ефекти

Хінін має гіркий смак, тому, відповідно, при пероральному застосуванні часто спостерігається поганий комплаєнс³. Він подразнює слизову оболонку шлунка і може спричиняти нудоту та

³ Звідси винахід смачних напоїв, що містять препарат, у тому числі знаменитий «тонік», що п'ють разом із джином, горілкою та іншими напоями.

блювання. «Цинхонізм» характеризується нудотою, запамороченням, шумом у вухах, головним болем та помутнінням зору, що, імовірно, обумовлено підвищенням концентрації в плазмі крові понад 30–60 ммоль/л. Високий рівень лікарського засобу у плазмі крові також може спричинити артеріальну гіпотензію, порушення серцевого ритму та тяжкі функціональні розлади центральної нервової системи (ЦНС), такі як марення й кома.

Іншими рідкісними побічними реакціями, про які повідомлялося, є пригнічення функції кісткового мозку (переважно тромбоцитопенія) та реакції гіперчутливості. Хінін може стимулювати вивільнення інсуліну. У разі тропічної малярії пацієнти з вираженою паразитемією, а також через посилене споживання паразитом глюкози, можуть мати низький рівень глюкози в крові. Це може становити труднощі під час диференціальної діагностики між комою, що пов'язана з церебральною малярією, та гіпоглікемією. Рідкісним наслідком лікування або неухвального та неправильного використання хініну є *гарячка Блеквотера* – тяжкий і часто летальний стан, при якому гостра гемолітична анемія пов'язана з нирковою недостатністю.

МЕФЛОХІН

Мефлохін (див. рис. 55.2) – пизонтоцидна сполука крові, активний проти *P. falciparum* та *P. vivax* (див. рис. 55.1, місце А), однак не впливає на печінкові форми паразитів, тому при лікуванні інфекцій, спричинених *P. vivax*, слід призначати примахін курсами для еридикації гіпнозоїтів. Механізм дії мефлохіну подібний до хініну, окрім того, його часто використовують у комбінації з піриметаміном.

Резистентність

У деяких регіонах, особливо в Південно-Східній Азії, резистентність *P. falciparum* як до мефлохіну, так і до хініну виникає за рахунок підвищення в паразитів експресії транспортерів викиду лікарських засобів.

Фармакокінетичні аспекти та небажані ефекти

Мефлохін вживають перорально, він швидко всмоктується. Препарат має повільний початок дії та дуже тривалий період напіввиведення з плазми крові (до 30 діб), що може бути наслідком ентерогепатичної циркуляції або накопичення препарату в тканинах.

Майже 50 % пацієнтів скаржаться на розлади функцій травного тракту після використання мефлохіну для лікування гострого нападу. Можуть виникати тимчасові побічні ефекти з боку ЦНС, а саме: запаморочення, сплутаність свідомості, дисфорія та безсоння, також зафіксовано кілька повідомлень про розвиток атріовентрикулярної блокади та серйозних, але рідкісних шкірних захворювань. Зрідка мефло-

хін може зумовлювати тяжкі нервово-психічні реакції. Мефлохін протипоказаний вагітним або жінкам, які можуть завагітніти протягом 3 міс. після припинення вживання лікарського засобу, через його тривалий період напіввиведення та невизначеність щодо тератогенного потенціалу. У разі застосування з метою хіміопрофілактики побічні реакції, як правило, середнього ступеня тяжкості, але лікарський засіб не слід вживати, якщо немає високого ризику захворіти на малярію, стійку до хлорохіну.

ЛЮМЕФАНТРИН

Зазначений ариловий аміноспиртовий лікарський засіб пов'язаний зі старою сполукою – **галофантрином**, що нині призначають обмежено. Люмефантрин ніколи не застосовують окремо, а лише в комбінації з артеметером. Його механізм дії, імовірно, полягає у запобіганні детоксикації паразитами гему. Фармакокінетика комбінації є складною, а читачу пропонується ознайомитися з Ezzet et al. (1998) для отримання детальнішої інформації. Побічні ефекти комбінації препаратів можуть включати симптоми з боку органів травного тракту та ЦНС.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ОБМІН ФОЛАТІВ

Сульфаніламіді та сульфони, що використовуються як антибактеріальні препарати (див. розд. 52), пригнічують синтез фолієвої кислоти в плазмодіях, конкуруючи з пара-амінобензойною кислотою. Піриметамін та прогуаніл пригнічують дигідрофолатредуктазу, що перешкоджає використанню фолієвої кислоти в синтезі ДНК. При одночасному застосуванні вони перекривають фолатний цикл у різних точках і, отже, діють синергійно.

Основним сульфаніламідом, який призначають для лікування малярії, є **сульфадоксин**, а єдиним сульфоном – дапсон. Детальна інформація про зазначені лікарські засоби наведена в розд. 52. Сульфаніламіді та сульфони активні щодо еритроцитарних форм *P. falciparum*, але менш активні щодо форм *P. vivax*; та не активні проти спорозоїтів або гіпнозоїтів плазмодію. Комбінація піриметамін + сульфадоксин широко застосовують при хлорохін-резистентній малярії, але, на жаль, стійкість до комбінації виникла в багатьох регіонах.

За структурою піриметамін схожий до антибактеріального препарату **триметоприму** (див. розд. 52). Прогуаніл має дещо іншу структуру, але його метаболіт (активний) може набувати подібної конфігурації. Обидва препарати мають більшу спорідненість до ферменту плазмодію порівняно з людським. На еритроцитарні форми паразита вони діють повільно (див. рис. 55.1, місце А). Також вважається, що прогуаніл справляє додатковий вплив на первинну печінкову стадію (див. 1а–3а на рис. 55.1), але не діє на гіпнозоїти

P. vivax (див. рис. 55.1, місце Б). Піриметамін призначають лише в комбінації із сульфеном або сульфаніламідом.

Резистентність

Точкові мутації ферментів шляху синтезу фолатів зумовлюють стійкість до зазначених лікарських засобів.

Фармакокінетичні аспекти

Піриметамін та прогуаніл призначають перорально, що забезпечує добре, хоча і повільне, всмоктування. Період напіввиведення піриметаміну становить 4 дні, ефективна «пригнічувальна» плазматична концентрація може зберігатися протягом 14 днів; лікарський засіб вживають 1 раз на тиждень. Період напіввиведення прогуанілу становить 16 год. Він є проліками і метаболізується в печінці до активної форми – *циклоуанілу*, що переважно виводиться із сечею. Прогуаніл потрібно вживати щодня.

Небажані ефекти

У терапевтичних дозах препарати дають незначні побічні ефекти. Великі дози комбінації піриметамін + дапсон можуть зумовити серйозні реакції, такі як гемолітична анемія, агранулоцитоз та запалення легень. Комбінація піриметамін + сульфадоксин може спричинити серйозні шкірні реакції, дискразії крові та алергійний альвеоліт. З метою хіміопрофілактики комбінацію більше не рекомендують. У високих дозах піриметамін може інгібувати дигідрофолатредуктазу ссавців та спричинювати мегалобластну анемію (див. розд. 26). Якщо препарат застосовують у період вагітності, слід додатково призначати фолієву кислоту. Стієкість до антифолатних препаратів виникає при однокочових мутаціях у генах, що кодують дигідрофолатредуктазу паразита.

ПРИМАХІН

Примахін – 8-амінохіноліновий препарат, який (чи не єдиний серед клінічно доступних протималярійних лікарських засобів) активний проти гіпнозоїтів печінки (див. рис. 55.2). Етаквін і тафеноквін є більш активними аналогами примахіну, але повільно метаболізуються. Ці препарати можуть ефективно вплинути на радикальне лікування малярії, спричиненої *P. vivax* і *P. ovale*, за якої паразити перебувають у печінці в стані спокою. Примахін не впливає на спорозоїти та виявляє незначну дію проти еритроцитарної стадії паразита. Водночас він чинить гаметоцидну дію та є найефективнішим протималярійним лікарським засобом для профілактики інфікування всіх чотирьох видів плазмодіїв. Примахін майже завжди призначають у комбінації з іншим лікарським засобом, як правило, хлорохіном. Фармакологія примахіну та схожих лікарських засобів була розглянута Shanks та співавт. (2001).

Резистентність

Стієкість до примахіну, на щастя, є рідкісною, хоча повідомляється про докази зниження чутливості окремих штамів *P. vivax*.

Фармакокінетичні аспекти

Примахін вводиться перорально, препарат добре абсорбується. Він швидко метаболізується: через 10–12 год в організмі залишається незначна кількість лікарського засобу. Період напіввиведення становить 3–6 год. Тафеноквін метаболізується набагато повільніше та має перевагу: його потрібно вживати 1 раз на тиждень.

Небажані ефекти

У разі застосування примахіну в оптимальних терапевтичних дозах у більшості пацієнтів виникає мало побічних реакцій. Можуть відзначатися дозозалежні симптоми з боку органів травного тракту, у разі застосування великих доз – розвинутих метгемоглобінемія з ціанозом. Однак примахін може спричинити гемоліз в осіб з генетичним метаболічним синдромом, пов'язаним із Х-хромосомою, дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах (розд. 12). За наявності дефіциту еритроцити не здатні генерувати NADPH, що виснажується окисним метаболічним похідним примахіну. Як наслідок, відбувається порушення метаболічної функції еритроцитів, що призводить до гемолізу. Дефіцит ферменту трапляється приблизно у 15 % чорношкірих чоловіків, а також досить часто в деяких інших етнічних групах. До призначення примахіну варто оцінювати активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

АРТЕМІЗИНІН ТА СПОРІДНЕНІ СПОЛУКИ

Ця група препаратів має важливе значення, оскільки вони часто є єдиними лікарськими засобами, які на сьогодні можуть ефективно лікувати захворювання, спричинені стійким *P. falciparum*. Зазначені сесквітерпенові лактони отримують із солодкого полину цингао – традиційного китайського засобу від гарячки. Наукова назва, яку рослині присвоїв Лінней – полин (*Artemisia*)⁴. Артемізинін – погано розчинний хімічний екстракт полину, швидкодіючий на шизонтоциди крові, ефективний для лікування гострого нападу малярії (включаючи стійку до хлорохіну та церебральну малярію). За даними

⁴ Екстракт полину (*Artemisia*) використовувався протягом тисяч років у Китаї для лікування гарячки. *Артемісія* – дружина та сестра царя Галікарнаса, що правив у IV ст. Вона була настільки засмучена його смертю, що змішувала його попіл з усім, що пила, і напій ставав гірким. Оскільки свіжий полин відомий своєю надзвичайною гіркотою, він був названий на її честь. Біологічно активну сполуку «артемізинін» виділили хіміки Китаю в 1972 р. На Заході цю подію ігнорували понад 10 років, поки ВООЗ не визнала його важливості та у 2002 р. не включила артемізинін до свого списку «основних препаратів» для лікування малярії. У 2015 р. китайський фармаколог Йю Ту був нагороджений Нобелівською премією за роль у розробці препарату.

рандомізованих досліджень, артемізиніни були ефективними при нападах малярії, зокрема в разі церебральної форми, виявляючи швидшу дію та меншу кількість побічних ефектів, порівняно з іншими протималярійними лікарськими засобами. Артемізинін та його похідні є ефективними проти мультирезистентного *P. falciparum* в Африці на південь від Сахари, а в комбінації з мефлохіном – проти мультирезистентного *P. falciparum* у Південно-Східній Азії.

Фармакокінетичні аспекти

Похідні артемізиніну, до складу яких входить **артесунат** (розчинний у воді похідний, доступний у деяких країнах) та **артеметер**, мають вищу активність і краще засвоюються. Сполуки накопичуються в паразитованих еритроцитах та потрапляють у травні вакуолі, де їх незвичний «ендопероксидний місток» активується гемовим залізом, утворюючи високореакційні кисневі продукти. Вони спричиняють необоротні пошкодження білків, мембранних ліпідів та інших мішеней у паразитах. Зазначені лікарські засоби не впливають на гіпнозоїти печінки. Артемізинін можна призначати перорально, внутрішньом'язово або у формі супозиторіїв, артеметер – усередину або внутрішньом'язово, тоді як артезунат – внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Лікарські засоби швидко всмоктуються і добре розподіляються, а в печінці перетворюються в активний метаболіт – дигідроартемізинін. Період напіввиведення артемізиніну становить майже 4 год, артезунату – 45 хв та артеметеру – 4–11 год.

Небажаних ефектів небагато. Повідомлялося про тимчасову серцеву блокаду, зниження кількості нейтрофілів крові та короткі епізоди гарячки. У дослідях на тваринах артемізинін викликає незвичну травму деяких ядер стовбура мозку, особливо тих, що відповідають за слухову функцію. Однак випадків нейротоксичності в людей не зафіксовано.

У дослідях на гризунах артемізинін посилював ефекти мефлохіну, примахіну та тетрацикліну, справляв адитивну дію з хлорохіном, був антагоністом щодо сульфаніламідів та антагоністів фолієвої кислоти. Саме тому похідні артемізиніну часто використовують у комбінації з іншими протималярійними препаратами як складову АСТ-режимів. Наприклад, артеметер часто призначають у комбінації з люмефантрином.

Резистентність

Спочатку резистентність не була серйозною проблемою, але насторожують повідомлення, які почали з'являтися майже 10 років тому, про те, що паразит у деяких регіонах світу (наприклад у Південно-Східній Азії) стає менш чутливим до цих лікарських засобів як при самостійному застосуванні, так і в АСТ-комбінації (Blasco et al., 2017). Ситуація відстежується дуже ретельно.

АТОВАКВОН

Атоваквон – лікарський засіб, що є похідним гідроксинафтохінону, використовується з метою профілактики малярії та для лікування в разі резистентності до інших препаратів. Лікарський засіб переважно інгібує мітохондріальний електронно-транспортний ланцюг паразита, можливо, імітуючи убіхінон – природний субстрат. Атоваквон зазвичай призначають у комбінації з прогуанілом, антифолатним лікарським засобом, оскільки вони чинять синергічну дію. Механізм синергічної дії комбінації залишається невідомим, але він характерний саме для цієї пари препаратів, оскільки інші антифолатні засоби, або інгібітори транспорту електронів, не мають такого синергічного ефекту. У поєднанні з прогуанілом, атоваквон має високу ефективність та добру переносимість. Повідомлялося про кілька побічних ефектів комбінованого лікування, таких як абдомінальний біль, нудота та блювання. Вагітним або жінкам, які годують груддю, не слід вживати атоваквон.

Резистентність

Резистентність до монотерапії атоваквону розвивається швидко та є наслідком одноточкових мутацій гена цитохрому В. Стійкість до комбінованої терапії атоваквону та прогуанілу трапляється рідше.

НОВІ ПОТЕНЦІЙНІ ПРОТИМАЛЯРІЙНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Малярію назвали «хворобою, що відновлюється» переважно через збільшення кількості стійких штамів паразита. Уже понад 40 років не було відкрито жодного нового *синтетичного* лікарського засобу, тому його розроблення стало питанням гострої необхідності. Досягнення, як у пошуку нових суб'єктів (див. Thota, 2016; Mishra et al., 2017), так і нових цільових показників (наприклад, Achieng et al., 2017; Deu, 2017) у поєднанні з кращим розумінням фармакокінетичних аспектів наявних лікарських засобів (Na-Bangchang & Karbwang, 2009; Basore et al. 2015) мають забезпечити кращі режими лікування. Held et al. (2015) вивчали нові антималярійні лікарські засоби у II фазі розвитку.

Однак, мабуть, найбільш важливий прогрес був досягнутий завдяки застосуванню синтетичної біології для розв'язання проблеми виробництва артемізиніну. Артемізинін, як відомо, важко синтезувати звичайними хімічними методами та незручно створювати у великих кількостях. Використовуючи генетично модифіковані дріжджі, трансфіковані генами з полину, вдалося отримати велику кількість попередника *артемізинової кислоти*, яка може легко перетворюватися в артемізинін (Paddon et al., 2013), тим самим зменшуючи серйозний дефіцит лікарського засобу.

За останнє десятиліття, перспективи створення ефективної вакцини проти малярії також

різко зросли й деякі вакцини-кандидати (особливо проти *P. falciparum*) проходять дослідження, організовані ВООЗ та ін. Обговорення виходить за межі цього розділу, але читачу рекомендується звернутися до Hoffman et al. (2015) і Matuschewski (2017) для отримання додаткової інформації.

АМЕБІАЗ ТА АМЕБІЦИДНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Амебіаз розвивається внаслідок зараження одним або кількома штамми організмів *Entamoeba*. Інфекція може мати безсимптомний перебіг або спровокувати симптоми з боку органів травного тракту, деякі з них можуть бути серйозними. Основним організмом, що викликає занепокоєння, є *Entamoeba histolytica* – збудник амебної дизентерії, що може спричинити тяжкий коліт (дизентерію), а іноді й абсцеси печінки.

▼ Інфекція реєструється в усьому світі, але частіше в теплих кліматичних зонах та пов'язана з незадовільними санітарними умовами. Вважається, що майже 500 млн осіб приховують хворобу, що призводить до

40 000–100 000 смертей щорічно. Амебіаз визнається другою за величиною причиною смертності від паразитарних хвороб у всьому світі.

Організм має простий життєвий цикл, а люди є головними хазяїнами. Інфекція зазвичай поширюється через незадовільну гігієну та є наслідком потрапляння зрілих цист у воду або їжу, забруднену фекаліями людини. Інфекційні цисти переходять у товсту кишку, де переростають у трофозоїти. Ці рухливі організми прилипають до епітеліальних клітин товстої кишки, використовуючи галактозу, що містить лектин, на мембрані клітини-хазяїна.

Тут трофозоїти живляться, розмножуються, енцистують та врешті-решт виділяються з фекаліями, завершуючи тим самим свій життєвий цикл. Деякі особи є безсимптомними «носіями» та дають притулок паразиту без явних проявів захворювання, але в їх калових масах наявні цисти, що можуть інфікувати інших. Поза організмом, у вологому та прохолодному середовищі, цисти можуть виживати щонайменше тиждень.

Трофозоїт лізує клітини слизової оболонки товстої кишки (звідси «histolytica»), використовуючи протеази, амебопори (пептиди), що утворюють пори в клітинних мембранах) або індукуючи апоптоз клітин хазяїна. Потім організм проникає в підслизову оболонку, де виділяє речовини, що змінюють реакцію хазяїна, яка в іншому випадку може бути летальною для паразита. Саме цей процес призводить до ха-

Протималарійні лікарські засоби

- **Хлорохін** – це шизонтоцид крові, який концентрується у паразиті та інгібує гем-полімеразу. Активний при пероральному вживанні; період напіввиведення становить 50 год. *Небажані ефекти*: розлади функцій травного тракту, запаморочення та кропив'янка. Болюсні внутрішньовенні ін'єкції можуть зумовити аритмії. На сьогодні поширеною є резистентність.
- **Хінін** – це шизонтоцид крові. Його призначають перорально або внутрішньовенно; період напіввиведення становить 10 год. *Небажані ефекти*: розлади функцій травного тракту, шум у вухах, затумення зору, у великих дозах – аритмії, порушення ЦНС. Зазвичай хінін використовують у комбінованій терапії з:
 - **піриметаміном** – антагоністом фолієвої кислоти, який діє як повільний шизонтоцид крові (активний при пероральному вживанні; період напіввиведення становить 4 дні);
 - **дапсоном** – сульфеном (активний при пероральному вживанні; період напіввиведення становить 24–48 год);
 - **сульфадоксином** – сульфаніламідом тривалої дії (активний при пероральному вживанні; період напіввиведення становить 7–9 днів).
- **Прогуаніл** – антагоніст фолієвої кислоти, повільний шизонтоцид крові з деякою дією на первинні печінкові форми *P. vivax*. Активний при пероральному вживанні; період напіввиведення становить 16 год.
- **Мефлохін** – це шизонтоцидний засіб крові, активний проти *P. falciparum* та *P. vivax*, та діє, пригнічуючи гем-полімеразу паразита.

Активний при пероральному вживанні; період напіввиведення становить 30 днів. Початок дії повільний. *Небажані ефекти*: розлади функцій травного тракту, нейротоксичність та психічні розлади.

- **Примахін** ефективний проти гіпнозоїтів печінки, а також активний проти гаметоцитів. Активний при пероральному вживанні; період напіввиведення становить 36 год. *Небажані ефекти*: розлади функцій травного тракту та, в разі великих доз, метгемоглобінемія. Гемоліз еритроцитів в осіб з генетичним дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.
- Похідні **артемізиніну** на сьогодні широко використовуються, особливо в поєднанні з іншими лікарськими засобами, такими як **люмефантрин**. Вони є швидкодіючими шизонтоцидними препаратами крові, ефективними як проти *P. falciparum*, так і *P. vivax*.
- **Артесунат** – водорозчинний лікарський засіб, який призначають перорально, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або ректально. Побічні ефекти спостерігаються не часто. Резистентність є рідкістю.
- **Атоваквон** (у комбінації з **прогуанілом**) використовується для профілактики та лікування гострої неускладненої малярії, спричиненої *P. falciparum*. Комбінація лікарських засобів ефективна при пероральному вживанні. Його дають через рівні проміжки часу від 3 до 4 днів. *Небажані ефекти*: діарея, нудота та блювання. Резистентність до **атоваквону**, при самостійному застосуванні, розвивається швидко.

рактерної кривавої діареї та абдомінального болю, хоча хронічна кишкова інфекція може бути наявна за відсутності дизентерії. У деяких пацієнтів у стінці кишківника може бути *амебна гранульома* (амебома). Трофозоїти також можуть мігрувати через пошкоджену кишкову тканину в порталний кровотік, а отже, і в печінку, спричиняючи найпоширеніший позакишковий прояв захворювання – амебні абсцеси печінки.

Препарати для лікування цього стану призначають залежно від місця й виду інфекції. Препаратами вибору для різних форм амебіази є:

- метронідазол (або тинідазол) з подальшим введенням дилоксаніду в разі гострого інвазивного амебіази кишківника, що призводить до гострої тяжкої амебної дизентерії;
- дилоксанід при хронічному амебіазі кишківника;
- метронідазол з подальшим введенням дилоксаніду при печінковому амебіазі;
- дилоксанід при безсимптомному носійстві.

Зазначені лікарські засоби часто використовують комбіновано.

МЕТРОНІДАЗОЛ

Метронідазол знищує трофозоїти *E. histolytica*, але не впливає на цисти. Він є препаратом вибору при інвазивному амебіазі кишківника або печінки, але менш ефективний проти організмів у просвіті кишківника. Метронідазол активується анаеробними організмами до сполуки, яка пошкоджує ДНК, що призводить до апоптозу паразитів.

Метронідазол зазвичай призначають перорально, що забезпечує швидке та повне всмоктування. Також доступні ректальні й внутрішньовенні форми лікарського засобу. Він швидко розподіляється в тканинах, досягаючи високих концентрацій у рідинах організму, зокрема в спинномозковій рідині. Частина лікарського засобу метаболізується, але більшість виводиться із сечею.

Небажані ефекти середнього ступеня тяжкості. Після застосування лікарського засобу залишається металевий, гіркуватий присмак у роті, у теперевтичних дозах викликає незначні побічні ефекти. Повідомлялося про незначні розлади функції травного тракту та симптоми ЦНС (запаморочення, головний біль, сенсорні нейропатії). Метронідазол спричиняє дисульфірамоподібну реакцію на алкоголь (див. розд. 50), чого слід суворо уникати. Метронідазол не слід застосовувати у період вагітності.

Тинідазол подібний до метронідазолу за механізмом дії та побічними ефектами, але виводиться повільніше, період напіввиведення становить 12–14 год.

ДИЛОКСАНІД

Дилоксанід або, найчастіше, нерозчинний складний ефір дилоксанід фуруат є препаратами вибору при безсимптомному інфікуванні пацієнта.

Лікарський засіб вводять з метою контролю після того, як хвороба була ліквідована за допомогою метронідазолу. Обидва препарати чинять пряму амебіцидну дію, впливаючи на паразитів до інцистування. Дилоксанід фуруат використовується перорально. Препарат діє, не всмоктуючись. Лікарський засіб має чудовий профіль безпеки, водночас можуть спостерігатися несприятливі реакції з боку органів травного тракту тощо.

До інших лікарських засобів, які іноді використовуються, належить антибіотик **пароміцин** (див. список літератури для отримання додаткової інформації).

ТРИПАНОСОМОЗ ТА ТРИПАНОЦИДНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Трипаносоми належать до групи патогенних найпростіших джгутикових. Два підтипи *Trypanosoma brucei* (*rhodesiense* та *gambiense*) в Африці спричиняють сонну хворобу (також її називають НАТ (англ. Human African Trypanosomiasis) – африканський трипаносомоз людини). У Південній Америці інший вид *Trypanosoma cruzi*, зумовлює хворобу Шагаса (також відому як американський трипаносомоз).

Майже ліквідований до 1960 р. НАТ знову з'явився, але завдяки узгодженим кампаніям охорони здоров'я суспільства кількість випадків на сьогодні зменшується. У 2017 р. ВООЗ повідомила про менше ніж 20 тис. випадків із близько 65 млн осіб, яким загрожує інфікування сонною хворобою. Хвороба, спричинена *T. b. rhodesiense*, є агресивнішою, але менш поширеною формою. Суспільні заворушення, голод та СНІД сприяють поширенню хвороби, зменшуючи шанси доставки ліків або ослаблюючи імунітет пацієнтів.

Лікарські засоби, що застосовуються при амебіазі

Причиною амебіази є інфікування *Entamoeba histolytica*, що спричиняє дизентерію та абсцеси печінки. Організми можуть бути наявними у рухомій інвазивній формі або у вигляді цист. Основними лікарськими засобами є:

- **Метронідазол**, що застосовується перорально (період напіввиведення – 7 год). Активний проти інвазивної форми в кишківнику та печінці, але не проти цист. Небажані ефекти (рідко): порушення функції травного тракту та симптоми ЦНС. **Тинідазол** подібний. Подальше лікування, спрямоване на просвіт травного каналу, необхідне для забезпечення ерадикації.
- **Дилоксанід** – люменальний засіб, який вживають перорально, не відзначено серйозних небажаних ефектів. Препарат, хоч і не всмоктується, але активний проти неінвазивної форми в травному тракті.

Споріднені трипаносомні інфекції також становлять великий ризик для худоби й, таким чином, здійснюють вторинний вплив на здоров'я та благополуччя людини. Щодо хвороби Шагаса, то майже 7 млн осіб переносять інфекцію.

▼ Переносником НАТ є муха цеце. При обох типах захворювання на місці потрапляння спостерігається початкове місце ураження, яке може (у випадку *T. b. rhodesiense*) перерости в болючий шанкер (виразка або рана). Потрапляння паразита в гемолімфатичну систему супроводжується нападами паразитемії та гарячки. Паразити й токсини, які вони виділяють під час II фази захворювання, зумовлюють ураження органів. Це проявляється як «сонна хвороба»: коли паразити досягають ЦНС, спричиняючи сонливість і прогресивний неврологічний зрив. За відсутності лікування такі інфекції є фатальними.

T. cruzi поширюється через інших кровосисних комах, зокрема «поцілункових клопів». Початкові фази зараження подібні, але паразити уражують серце, м'язи, а іноді печінку, селезінку, кістки та кишки. Багато людей приховують хронічні інфекції. Показник ефективності лікування є високим, якщо лікування починають відразу після зараження, і низьким у разі його затримки.

Основними препаратами, що застосовуються при НАТ, сурамін, пентамідин як альтернатива при гемолімфатичній стадії захворювання; арсенічний меларизопрол на пізній стадії із ураженням ЦНС; ефлорнітин (див. Burchmore et al., 2002; Burri & Brun, 2003). Усі лікарські засоби дають токсичні побічні ефекти. Ніфуртомікс, ефлорнітин та бензнідазол призначають при хворобі Шагаса, однак немає цілком ефективного лікування цієї форми трипаносомозу.

СУРАМІН

Сурамін був включений у схему лікування трипаносомозу в 1920 р. Препарат міцно зв'язується з білками плазми хазяїна, і цей комплекс потрапляє в трипаному шляхом ендоцитозу, а потім виділяється лізосомальними протеазами. Він інгібує ключові ферменти паразитів, зумовлюючи поступове руйнування органел, завдяки чому мікроорганізми видаляються з кровообігу через короткий проміжок часу.

Препарат вводять шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції. Концентрація лікарського засобу в крові протягом перших кількох годин зменшується швидко, а протягом наступних днів – повільніше. Залишкова концентрація зберігається 3–4 міс. Сурамін накопичується в одноклітинних фагоцитах і в клітинах проксимального відділу ниркових каналців.

Побічні ефекти є загальними. Сурамін є відносно токсичним, особливо у пацієнтів з недостатністю, головний орган ураження – нирки. Повідомлялося про багато інших побічних ефектів, що повільно розвиваються, зокрема атрофію зорового нерва, недостатність надниркових залоз, шкірні висипи, гемолітичну анемію та агранулоцитоз. У невеликої кількості пацієнтів розвивається негайна ідіосинкратична реакція

на ін'єкції сураміну, що може включати нудоту, блювання, шок, судоми та знепритомнення.

ПЕНТАМІДИН

Пентамідин чинить пряму трипаноцидну дію *in vitro*. Він швидко поглинається високоафінним енергетично залежним носієм паразита і, як вважають, взаємодіє з їх ДНК. Препарат вводять внутрішньовенно або глибоко внутрішньом'язово, зазвичай щоденно протягом 10–15 днів. Після абсорбції з місця ін'єкції він міцно зв'язується з тканинами (особливо в нирках) і повільно виводиться, лише 50 % дози виділяється протягом 5 днів. Досить високі концентрації препарату зберігаються в нирках, печінці та селезінці протягом кількох місяців, але він не проходить через гематоенцефалічний бар'єр. Лікарський засіб також активний при пневмоцистній пневмонії (розд. 52). Його ефективність обмежена небажаними ефектами: швидким зниженням артеріального тиску з тахікардією, задишкою та блюванням, а згодом і серйозною токсичністю, такою як пошкодження нирок, порушення функції печінки, дискразії крові та гіпоглікемія.

МЕЛАРСОПРОЛ

▼ Це органічна сполука арсену, яка використовується переважно при ураженні ЦНС. Препарат вводять внутрішньовенно, він надходить у ЦНС у високій концентрації, де здатний знищити паразита. Це високотоксичний препарат, який дає багато небажаних ефектів, включаючи енцефалопатію та, іноді, негайну смерть. Самостійно вводять лише під суворим контролем.

ЕФЛОРНІТИН

▼ Ефлорнітин пригнічує фермент паразита – орнітиндекарбоксилазу. Він демонструє хорошу активність проти *T. b. gambiense* і використовується як резервна речовина для меларсопролу, хоча, на жаль, має обмежену активність проти *T. b. rhodesiense*. Побічні ефекти є загальними і можуть бути серйозними, але легко усуваються в разі припинення лікування. Комбінована терапія із застосуванням ніфуртимоксу та ефлорнітину дала багатообіцяючі результати щодо пацієнтів із пізньою стадією захворювання.

Існує нагальна потреба в нових агентах для лікування трипаносомних інфекцій, частково через токсичність наявних препаратів, а частково через розвиток лікарської резистентності. Наразі вивчаються нові лікарські засоби та методи лікування (Barrett, 2010; Brun et al., 2011).

ІНШІ ПРОТОЗОЙНІ ІНФЕКЦІЇ ТА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЇХ ЛІКУВАННЯ

ЛЕЙШМАНІОЗ

Лейшманії – це джгутикові найпростіші. Лейшманіоз – інфекція, яку вони зумовлюють, що поширюється москітами. За даними ВОЗ (2017 р.)

щороку реєструється від 0,7 до 1,0 млн нових випадків та 20–30 тис. смертей. Зі збільшенням кількості міжнародних поїздок, лейшманіоз завоюється в нові регіони і в наш час повідомляється про опортуністичні інфекції (особливо у пацієнтів зі СНІДом).

▼ Переносником є самка москіта. Паразит існує у джгутиковій формі (*промастигот*) у кишківнику зараженої комахи та безджгутиковій внутрішньоклітинній (*амастигот*) в одноядерних фагоцитах зараженого хазяїна ссавця. Усередині цих клітин паразити розвиваються до модифікованих фаголізосом. Застосовуючи безліч відповідних заходів (Singh та співавт., 2012), вони сприяють виробленню Th2-цитокінів і порушують мікробіоцидні системи макрофагів для забезпечення їх виживання. Амастиготи розмножуються, і нарешті заражена клітина вивільняє у гемолімфатичну систему нові культури паразитів, де вони можуть інфікувати подальші макрофаги та, можливо, інші клітини.

Різні види лейшманій живуть у різних географічних регіонах та зумовлюють характерні клінічні прояви (див. табл. 55.1). Типові прояви:

- *шкірна форма*, яка виглядає як неприємний шанкр («східна хвороба», «виразка Чиклери» та інші назви), що заживає спонтанно, але може залишити рубці. Це найпоширеніша форма, що трапляється в Америці, деяких середземноморських країнах і регіонах Центральної Азії;
- *слизово-шкірна форма* («еспундрія» та інші назви), за якої з'являються великі виразки слизових оболонок порожнини рота, носа та горла; більшість випадків спостерігається в Південній Америці;
- *серйозна вісцеральна форма* («кала-азар» тощо), за якої паразит поширюється в крові, спричиняючи гепатомегалію, спленомегалію, анемію та періодичну гарячку. Цю форму реєструють переважно на Індійському субконтиненті та в Західній Африці.

Основними препаратами, що призначають при вісцеральному лейшманіозі є сполуки п'ятивалентного стибію, такі як **натрію стибоглюконат** та пентамідин, а також **амфотерицин** (див. розд. 54), який іноді використовується для подальшого лікування. **Мілтефозин** – протипухлинний лікарський засіб, який також використовують у деяких країнах (але не у Великій Британії), як **меглюміну антимоініат**.

Натрію стибоглюконат вводять внутрішньом'язово або шляхом повільних внутрішньовенних ін'єкцій 10-денним курсом. Він швидко виводиться із сечею, 70 % виводиться протягом 6 год. Може знадобитися більше одного курсу лікування. Механізм дії натрію стибоглюконату не вивчений, але у паразита препарат може збільшити вироблення токсичних вільних радикалів кисню.

Небажані ефекти включають анорексію, блювання, брадикардію та артеріальну гіпотензію. Під час внутрішньовенної інфузії може з'являтися кашель і біль у грудях. Часто трапляються оборотні гепатити та панкреатити.

Мілтефозин (гексадецилфосфохолін) також ефективний при лікуванні як шкірного, так і вісцерального лейшманіозу. Препарат можна вводити перорально, що забезпечує добру пере-

носимість. Побічні ефекти помірні та включають нудоту й блювання. *In vitro* препарат зумовлює фрагментацію ДНК та апоптоз у паразитів.

Інші ліки, такі як антибіотики та проти-грибкові засоби, можна призначати одночасно з вищезазначеними препаратами. Вони можуть самостійно діяти на паразита, але їх головна задача – контролювати поширення вторинних інфекцій.

Стійкість до сучасних лікарських засобів, особливо до пентавалентних антимоініальних препаратів (ймовірно, спричинена підвищеною експресією антимоініального насосу) є серйозною проблемою. Відсутня безпосередня перспектива вакцини. Фармакологія сучасних лікарських засобів та перспективи нових вивчені Singh et al. (2012).

ТРИХОМОНІАЗ

Трихомонадним організмом, що зумовлює розвиток захворювання в людини, є *T. vaginalis*. Вірулентні штами спричиняють запалення піхви, а у чоловіків – іноді сечівника. Основним препаратом, що застосовується в терапії, є метронідазол (розд. 52), хоча стійкість до нього зростає. Високі дози тинідазолу також ефективні, побічні ефекти незначні.

ГІАРДІАЗ

Giardia lamblia колонізує верхні відділи травного тракту у формі трофозоїтів, а цисти виділяються у фекалії. Потім інфекція поширюється через потрапляння до їжі або води, забрудненої фекаліями, що містять цисти. З інфекцією стикаються в усьому світі, нерідкисними є епідемії, спричинені незадовільними санітарними умовами. Метронідазол є препаратом вибору, і лікування, як правило, дуже ефективне. Як альтернативу можна використовувати тинідазол або **мепакрин**.

ТОКСОПЛАЗМОЗ

Котячі є остаточним хазяїном *Toxoplasma gondii*, патогенного представника цієї групи організмів (тобто це єдиний хазяїн, в якому може відбуватися статевий цикл). Він виводить інфекційні цисти з фекаліями. Людина може ненавмисно стати проміжним хазяїном, приховуючи нестатеву форму паразита. Проковтнуті ооцисти перетворюються на спорозоїти, потім на трофозоїти і, нарешті, енцистують у тканинах. У більшості людей захворювання перебігає безсимптомно або самообмежено, хоча внутрішньочутливі інфекції можуть серйозно пошкодити розвиток плода та спричинити смертельну генералізовану інфекцію у пацієнтів з імунodefіцитом або хворих на СНІД, у яких може виникнути *токсоплазмозний енцефаліт*. У людини *T. gondii* заражає численні типи клітин та має дуже вірулентну реплікативну стадію.

Вибором лікування є піриметамін-сульфадіазин (слід уникати у вагітних пацієнток); три-

метоприм-сульфаметоксазол (ко-тримоксазол, див. розд. 52). Також виявилися перспективними комбінації піриметаміну з кліндаміцином, кларитроміцином або азитроміцином (див. розд. 52).

ПНЕВМОЦИСТ

Уперше розпізнаний у 1909 р., *Pneumocystis carinii* (на сьогодні відомий як *P. jirovecii*, див. також розд. 54) має структурні особливості як найпростіших, так і грибів, залишаючи точну класифікацію невизначеною. Раніше вважався значно поширеним, але переважно нешкідливим мікроорганізмом, наразі він визнаний важливою причиною опортуністичних інфекцій у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Часто трапляється при СНІДі, а також є основною причиною смерті внаслідок пневмонії, зумовленої *P. carinii*.

Ко-тримоксазол у високих дозах (розд. 51 та 52) є препаратом вибору у серйозних випадках, альтернатива – парентеральний пентамідин.

Лікування легших форм захворювання (або профілактика) можна здійснювати шляхом призначення комбінацій атоваквону, триметоприму-дапсону або кліндаміцину та примахіну.

МАЙБУТНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Антипротозойна фармакологія – це колосальний виклик глобального рівня, оскільки кожен вид створює проблеми перед потенційним розробником нових антипротозойних лікарських засобів. Однак проблема полягає не лише у відсутності нових ліків: з економічних причин найбільш постраждалі країни та населення часто не мають ефективної інфраструктури для розподілу й безпечного використання препаратів, які є в розвинутих країнах. Культурні традиції, громадянські війни, голод, поширення фальсифікованих або дефектних лікарських засобів, засуха й стихійні лиха також посилюють цю проблему.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Взаємодія хазяїн-паразит

- Brenier-Pinchart, M.P., Pelloux, H., Derouich-Guergour, D., et al., 2001. Chemokines in host-parasite interactions. Trends Parasitol. 17, 292–296. (Корисний огляд ролі імунної системи.)
Langhorne, J., Duffy, P.E., 2016. Expanding the antimalarial toolkit: targeting host-parasite interactions. J. Exp. Med. 213, 143–153. (Стаття, що спонукає до роздумів, досліджуються можливості відкриття протималарійних препаратів завдяки уявленню про взаємодію хазяїн-паразит. Інформація спеціальна.)

Малярія

- Achieng, A.O., Rawat, M., Ogutu, B., et al., 2017. Antimalarials: molecular drug targets and mechanism of action. Curr. Top. Med. Chem. 17, 2114–2128. (Всеосяжний огляд, який переважно присвячений визначенню нових цільових хімічних сполук, з метою розроблення лікарських засобів.)
Baird, J.K., 2005. Effectiveness of antimalarial drugs. N. Engl. J. Med. 352, 1565–1577. (Неперевершений огляд, що охоплює багато аспектів медикаментозної терапії, стійкості до лікарських засобів та соціально-економічних факторів, які впливають на фармакотерапію цього захворювання, – рекомендовано.)
Basore, K., Cheng, Y., Kushwaha, A.K., Nguyen, S.T., Desai, S.A., 2015. How do antimalarial drugs reach their intracellular targets? Front. Pharmacol. 6, 91.
Blasco, B., Leroy, D., Fidock, D.A., 2017. Antimalarial drug resistance: linking Plasmodium falciparum parasite biology to the clinic. Nat. Med. 23, 917–928.
Butler, A.R., Khan, S., Ferguson, E., 2010. A brief history of malaria chemotherapy. J. R. Coll. Physicians Edinb. 40, 172–177. (Стосується тематики в історичному аспекті, починаючи з відкриття хініну та включаючи останні розробки в синтезі артемізиніну. Цікавий огляд.)
Deu, E., 2017. Proteases as antimalarial targets: strategies for genetic, chemical, and therapeutic validation. FEBS J. 284 (16), 2604–2628. (Маларійний плазмодій потребує перетравлення гемоглобіну, очевидно, протеази відіграють при цьому важливу роль. Автор розглядає нові підходи, спрямовані на розробку нових лікарських засобів. Представлено декілька хороших діаграм.)
Ezzet, F., Mull, R., Karbwang, J., 1998. Population pharmacokinetics and therapeutic response of CGP 56697 (artemether + benflumetol) in malaria patients. Br. J. Clin. Pharmacol. 46, 553–561. (Стосується фармакокінетики цієї важливої комбінованої терапії.)
Fidock, D.A., Rosenthal, P.J., Croft, S.L., et al., 2004. Antimalarial drug discovery: efficacy models for compound screening. Nat. Rev. Drug Discov. 3, 509–520. (Корисний огляд щодо механізмів дії протималарійних лікарських засобів та нових концепцій скринінгу майбутніх кандидатів.)
Foley, M., Tilley, L., 1997. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance. Int. J. Parasitol. 27, 231–240. (Цікавий, лаконічний огляд; наведено корисні діаграми.)
Greenwood, B.M., Fidock, D.A., Kyle, D.E., et al., 2008. Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. J. Clin. Invest. 118, 1266–1276. (Цікавий огляд хвороби, її сучасних та майбутніх аспектів терапії.)
Gorobets, N.Y., Sedash, Y.V., Singh, B.K., et al., 2017. An overview of currently available antimalarials. Curr. Top. Med. Chem. 17, 2143–2157.
Held, J., Jeyaraj, S., Kreidenweiss, A., 2015. Antimalarial compounds in Phase II clinical development. Expert Opin. Investig. Drugs 24, 363–382.
Hoffman, S.L., Vekemans, J., Richie, T.L., Duffy, P.E., 2015. The march toward malaria vaccines. Am. J. Prev. Med. 49, S319–S333. (Стосується розробки протималарійних вакцин. Представлено корисну інформацію та цікаві діаграми, але містяться трохи технічно.)
Lanther, C.A., Johnson, J.D., Waters, N.C., 2007. Recent advances in malaria drug discovery. Recent. Pat. Antiinfect. Drug Discov. 2, 95–114. (Всеосяжний огляд, що головним чином зосереджений на хімічних аспектах, але також містить хороший розділ про мішені дії лікарських засобів та способи оптимізації існуючих методів лікування.)
Matuschewski, K., 2017. Vaccines against malaria-still a long way to go. FEBS J. 284 (16), 2560–2568. (Цікаве та обдумане оновлення інформації щодо проблеми вакцинації. Матеріал легко сприймається.)
Mishra, M., Mishra, V.K., Kashaw, V., et al., 2017. Comprehensive review on various strategies for antimalarial drug discovery. Eur. J. Med. Chem. 125, 1300–1320. (Хороший огляд багатьох аспектів малярії та її лікування. Рекомендовано.)
Muregi, F.W., Wamakima, H.N., Kimani, F.T., 2012. Novel drug targets in malaria parasite with potential to yield antimalarial drugs with long useful therapeutic lives. Curr. Pharm. Des. 18, 3505–3521. (Хороший звіт щодо фармакології протималарійних лікарських засобів, шляхів оптимізації їх використання.)
Na-Bangchang, K., Karbwang, J., 2009. Current status of malaria chemotherapy and the role of pharmacology in antimalarial

- drug research and development. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 23, 387–409. (Чудовий огляд всієї галузі, що наголошує на внеску фармакології в розроблення нових лікарських засобів. Настійно рекомендується.)
- O'Brien, C., 1997. Beating the malaria parasite at its own game. *Lancet* 350, 192 (Чітке, лаконічне висвітлення механізмів дії та резистентності сучасних протималарійних і потенційно нових лікарських засобів; представлена корисна діаграма.)
- Paddon, C.J., Westfall, P.J., Pitera, D.J., et al., 2013. High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin. *Nature* 25, 528–532. (Використання методів синтетичної біології для виробництва артемізінової кислоти з дріжджів, з метою збільшення світових запасів артемініну. Справжня боротьба.)
- Shanks, G.D., Kain, K.C., Keystone, J.S., 2001. Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. II. Drugs that may be available in the future. *Clin. Infect. Dis.* 33, 381–385 (Корисний погляд на нові лікарські засоби.)
- Thota, S., Yerra, R., 2016. Drug discovery and development of antimalarial agents: recent advances. *Curr. Protein Pept. Sci.* 17, 275–279. (Чудовий огляд досить тривожного розвитку резистентності до протималарійних лікарських засобів. Також містить багато корисної інформації про те, як діють лікарські засоби. Представлено кілька чудових діаграм. Настійно рекомендується.)
- Амебіаз**
- Haque, R., Huston, C.D., Hughes, M., et al., 2003. Amebiasis. *N. Engl. J. Med.* 348, 1565–1573. (Цікавий огляд, зосереджений на патогенезі захворювання, але містить корисну таблицю щодо лікарських засобів та їх побічних ефектів.)
- Stanley, S.L., 2001. Pathophysiology of amoebiasis. *Trends Parasitol.* 17, 280–285. (Цікаво описано хворобу людини, наведено деякі результати експериментальних дослідів на тваринах. Інформація легко сприймається.)
- Stanley, S.L., 2003. Amoebiasis. *Lancet* 361, 1025–1034. (Повний та легкий для читання опис хвороби, що охоплює всі аспекти від діагностики до лікування. Відмінно.)
- Трипаносомоз**
- Aksoy, S., Gibson, W.C., Lehane, M.J., 2003. Interactions between tsetse and trypanosomes with implications for the control of trypanosomiasis. *Adv. Parasitol.* 53, 1–83. (Дуже змістовна й вичерпна стаття, що висвітлює біологію мухи цеце, обговорюються альтернативні методи боротьби з популяцією комах. Мало описано медикаментозну терапію, але якщо вас цікавить біологія комах-переносників трипаносомозу – ця стаття для вас.)
- Barrett, M.P., 2010. Potential new drugs for human African trypanosomiasis: some progress at last. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 23, 603–608. (Опис фармакології сучасних трипаносоміцидних засобів і способів оптимізації їх використання. Обговорюється, як можуть бути розроблені нові засоби з використанням (для прикладу) підходу системної біології.)
- Brun, R., Don, R., Jacobs, R.T., Wang, M.Z., Barrett, M.P., 2011. Development of novel drugs for human African trypanosomiasis. *Future Microbiol.* 6, 677–691.
- Burchmore, R.J., Ogbunude, P.O., Enanga, B., Barrett, M.P., 2002. Chemotherapy of human African trypanosomiasis. *Curr. Pharm. Des.* 8, 256–267. (Дуже хороша лаконічна стаття; цікаве обговорення подальших терапевтичних можливостей.)
- Burri, C., Brun, R., 2003. Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. *Parasitol. Res.* 90 (Suppl. 1), S49–S52. (Зрозуміло з назви статті.)
- Denise, H., Barrett, M.P., 2001. Uptake and mode of action of drugs used against sleeping sickness. *Biochem. Pharmacol.* 61, 1–5. (Добре розглянуто медикаментозну терапію.)
- Gehrig, S., Efferth, T., 2008. Development of drug resistance in *Trypanosoma brucei rhodesiense* and *Trypanosoma brucei gambiense*. Treatment of human African trypanosomiasis with natural products (Review). *Int. J. Mol. Med.* 22, 411–419. (Цікавий огляд медикаментозної терапії, включаючи розділи про механізми лікарської резистентності.)
- Keiser, J., Stich, A., Burri, C., 2001. New drugs for the treatment of human African trypanosomiasis: research and development. *Trends Parasitol.* 17, 42–49. (Цікавий огляд смертельної хвороби.)
- Лейшманіоз**
- Handman, E., Bullen, D.V.R., 2002. Interaction of *Leishmania* with the host macrophage. *Trends Parasitol.* 18, 332–334. (Дуже хороша стаття, яка описує, як паразит колонізує макрофаги та уникає внутрішньоклітинної загибелі; легко читатися.)
- Mishra, J., Saxena, A., Singh, S., 2007. Chemotherapy of leishmaniasis: past, present and future. *Curr. Med. Chem.* 14, 1153–1169. (Зрозуміло з назви.)
- Singh, N., Kumar, M., Singh, R.K., 2012. Leishmaniasis: current status of available drugs and new potential drug targets. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 5, 485–497. (Чудова стаття про використання лікарських засобів для боротьби з лейшманіозом. Докладно розглядаються механізми резистентності. Рекомендовано для ознайомлення.)
- Пневмоцистна пневмонія**
- Warren, E., George, S., You, J., Kazanjian, P., 1997. Advances in the treatment and prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Pharmacotherapy* 17, 900–916.
- Корисні вебресурси**
- <http://malaria.who.int/>. (Домашня сторінка ВООЗ, що містить основну інформацію про малярію – чудова відправна точка для подальшого вивчення. Інші корисні сайти присвячені проблемі трипаносомозу, лейшманіозу та іншим важливим протозойним захворюванням.)
- <http://www.mmv.org/>. (Вебсторінка компанії Medicines for Malaria Venture, приватно-державне партнерство створюється з метою об'єднання фінансування та експертизи низки джерел для боротьби з малярією.)

Антигельмінтні лікарські засоби

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Майже 1,5 млрд людей у всьому світі страждають на гельмінтози – інфікування різними видами паразитичних гельмінтів (глистів). Найбільше зазнають ризику жителі тропічних або субтропічних країн з низьким рівнем доходу. Діти часто заражаються при народженні (поширеною є поліпаразитемія) і можуть залишатися такими протягом усього життя. Клінічні наслідки гельмінтозу різні: наприклад, інфекції ниткових черв'яків здебільшого викликають дискомфорт, а зараження шистосомозом (більгарзія) або анкілостомозом пов'язане із серйозними захворюваннями. У дітей, інфікованих гельмінтами, відзначаються анемія, проблеми з харчуванням та когнітивні розлади. Гельмінтози часто є ендемічними з малярією, туберкульозом та ВІЛ/СНІДом, збільшуючи тягар захворювання, а також перешкоджаючи проведенню заходів із вакцинацій. Гельмінтозні інфекції викликають ще більшу стурбованість у ветеринарній медицині, уражуючи як домашніх тварин, так і сільськогосподарських, що призводить до значних втрат худоби. Через поширеність та економічне значення фармакологічне лікування гельмінтозів є дуже важливим.

ГЕЛЬМІНТНІ ІНФЕКЦІЇ

Гельмінти охоплюють дві основні групи: нематогельмінти (нематоди, круглі черви) та платигельмінти (плоскі черви). Остання група поділяється на трематоди (сисуни) і цестоди (стьошкові черви). У людей виявлено майже 350 видів гельмінтів і більшість заселяють травний тракт. Світовий ареал і поширеність гельмінтозів було розглянуто Лустігман (Lustigman) та співавторами (2012).

Гельмінти мають складний життєвий цикл, часто включаючи кілька видів хазяїнів. Зараження може відбуватися різними способами, при цьому основним сприятливим фактором є незадовільна гігієна. Люди, як правило, є основним (або остаточним) хазяїном для гельмінтних інфекцій у тому сенсі, що вони дають притулок статевозрілій репродуктивній формі. Поширений шлях інфікування – проковтування: яйця або личинки через фекалії заражених людей спочатку потрапляють до ґрунту, а потім усередину організму та інфікують вторинного (проміжного) хазяїна. У деяких випадках яйця або личинки можуть зберігатися в організмі людини та, утворюючи «оболонки», покрива-

тися грануляційною тканиною, що призводить до цистицеркозу. Покриті оболонкою личинки можуть оселитися в м'язах і внутрішніх органах або, що більш серйозно, в очах чи головному мозку.

Близько 20 видів гельмінтів вважаються клінічно значущими, вони поділяються на дві основні категорії: 1) ті, у яких глист живе в травному тракті хазяїна; 2) ті, в яких глист живе в інших тканинах тіла хазяїна.

Основними кишковими гельмінтами є:

- **Стьожкові черви:** *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Hymenolepis nana* та *Diphyllobothrium latum*. Близько 85 млн осіб в Азії, Африці та деяких регіонах Америки уражені одним із зазначених видів гельмінтів. У Великій Британії, ймовірно, варто розглядати лише перші два. Велика рогата худоба та свині є проміжними хазяїнами найпоширеніших стьожкових червів (*T. saginata* і *T. solium*). Люди заражаються, вживаючи страви із сирого або недовареного м'яса, що містить личинки, які утворили цисти у м'язовій тканині тварин. *H. nana* може існувати як доросла особина (кишковий гельмінт), так і перебувати на стадії личинки в одному хазяїні, яким може бути людина або гризун, хоча деякі комахи (блохи, зернові жуки) також можуть слугувати проміжними хазяїнами. Інфекція зазвичай має безсимптомний перебіг. *D. latum* має два послідовні проміжні хазяїни: прісноводного ракоподібного та прісноводну рибу. Люди заражаються, вживаючи в їжу сиру або недостатньо оброблену рибу, що містить личинки.
- **Кишкові аскариди:** *Ascaris lumbricoides* (звичайні аскариди), *Enterobius vermicularis* (ниткоподібний гельмінт, у США його називають гостриком), *Trichuris trichiura* (хлистовик), *Strongyloides stercoralis* (ниткоподібний гельмінт, у США), *Necator americanus* та *Ancylostoma duodenale* (анкілостоми). Недоварене м'ясо або інфікована їжа є першочерговою причиною зараження аскаридами, ниткоподібними гельмінтами та волосоголовцями, тоді як анкілостомоз зазвичай виникає через проникнення личинок у шкіру. Втрата крові в кишківнику є поширеною причиною анемії в регіонах, де анкілостомоз є ендемічним.

Основними прикладами гельмінтів, які мешкають в інших тканинах хазяїна, є:

- **Шистосоми:** *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mansoni* та *Schistosoma japonicum*. Вони спричи-

няють шистосомоз (більгарзію). Дорослі гельмінти обох статей живуть та спарюються у венах або венулах сечового міхура чи стінки кишок. Самка відкладає яйця, які потрапляють у сечовий міхур або кишківник, зумовлюючи запалення в цих органах. Це призводить до гематурії, а іноді до втрати крові з калом. Яйця вилуплюються у воді після виходу з організму і таким чином потрапляють до вторинного хазяїна – у цьому випадку до певного виду равликів. Після періоду розвитку в цього хазяїна з'являються вільні плаваючі *церкарії*. Вони здатні заразити людей шляхом проникнення в шкіру. Близько 200 млн людей інфіковані шистосомами таким чином.

- **Тканинні аскариди:** *Trichinella spiralis*, *Dracunculus medinensis* (ришта) та *філярії*, які включають *Wuchereria bancrofti*, *Loa loa*, *Onchocerca volvulus* та *Brugia malayi*. Дорослі філярії живуть у лімфатичних, сполучних тканинах або брижі хазяїна та продукують живі ембріони чи *мікрофілярії*, які надходять у кров і можуть потрапляти до комарів або інших кусючих комах. Після періоду розвитку у вторинного хазяїна личинки проникають до ротової частини комах і таким чином заражають наступну жертву. Основним філяріальним захворюванням, спричиненим *Wuchereria* або *Brugia*, які зумовлюють закупорку лімфатичних судин, є *елефантіаз* – значна набряклість ніг. Серед інших супутніх захворювань виділяють *онхоцеркоз* (через наявність мікрофілярій в оці розвивається «річкова сліпота» – основна причина сліпоти в Африці та Латинській Америці) та *лоаз* (при якому мікрофілярії зумовлюють запалення шкіри та інших тканин). *Trichinella spiralis* спричиняє трихinelоз. Личинки живородних самок гельмінтів у кишках мігрують до скелетних м'язів, де вони енцистують. При хворобі *ришти*¹ личинки *D. medinensis*, що виділяються з ракоподібних у джерелах та водоймах, проковтуються та мігрують з кишок для дозрівання та спарювання у тканини; потім вагітна самка мігрує у підшкірні тканини гомілки або стопи й може виступати через виразки на шкірі. Довжина гельмінта може досягати 1 м, тому його потрібно видаляти хірургічним шляхом або шляхом повільного механічного накручування на палицю протягом кількох днів, щоб не пошкодити гельмінт, оскільки залишки починають гнити.

- **Гідатидний гельмінт.** Це цестоди виду *Echinococcus*, для яких собаки є первинними хазяїнами, а вівці – проміжними. Первинна, кишкова, стадія не відбувається в людини, але за певних обставин людина може функціонувати

як проміжний хазяїн, і в цьому випадку личинки перетворюються на *гідатидні цисти* всередині тканин, іноді з летальними наслідками.

Деякі нематоди, які зазвичай живуть у травному тракті тварин, можуть заражати людей і проникати у тканини. Шкірна інфекція, яку називають «*повзучим виверженням*» або «*шкірною мігрувальною личинкою*», може бути спричинена личинками анкілостом собак і котів, які часто потрапляють через стопу. Вісцеральна мігрувальна личинка спричиняється личинками аскарид котятчих і собачих роду *Toxocara*.

АНТИГЕЛЬМІНТНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Перші ефективні антигельмінтні лікарські засоби (також відомі як антигельмінтики) були відкриті у XX ст. і містили токсичні метали, такі як арсен (*атоксил*) або стибій (*блювотний камінь*). Їх використовували для лікування трипаносомних і шистосомних інвазій.

Сучасні антигельмінтні лікарські засоби зазвичай діють, паралізуючи паразита (наприклад запобігаючи м'язовому скороченню), уражуючи гельмінта таким чином, що імунна система хазяїна може його елімінувати, або змінюючи метаболізм паразитів (наприклад впливаючи на функцію мікротрубочок). Оскільки метаболічні потреби різних видів паразитів значно відрізняються, препарати, які мають високу ефективність проти одного виду гельмінтів, можуть бути неефективними щодо інших.

Щоб досягти своєї дії, лікарський засіб має проникнути крізь жорстку зовнішню кутикулу гельмінта або отримати доступ до його травного тракту. Це може становити труднощі, оскільки гельмінти мають різний спосіб життя, причому деякі є винятково *гемофагами* («поїдають кров»), тоді як інші найкраще описуються, як «тканинні пожирачі». Ще однією складністю є те, що багато гельмінтів мають активні помпи для відтоку лікарських засобів, які зменшують їх концентрацію в паразиті. Тому важливими є шляхи введення та доза антигельмінтних лікарських засобів. Кілька антигельмінтних препаратів, що спочатку були розроблені для ветеринарії, використовуються в медицині для людей.

Деякі окремі антигельмінтні лікарські засоби коротко описані нижче, а показання до їх застосування наведені в табл. 56.1. Багато із цих препаратів не мають ліцензії у Великій Британії, але їх можуть призначати в певних конкретних випадках² і в аптеках можна придбати обмежені лікарські дозовані форми (наприклад мебендазол).

¹ На сьогодні, на щастя, ліквідовані в багатьох частинах світу. Не існує ефективних медикаментозних методів лікування хвороб, спричинених *риштами*, але чиста питна вода або фільтрація забрудненої личинками води через колготки з нейлонової сітки допомогли зменшити глобальну інфекцію з 3,5 млн до 5 лише за 30 років. Це перша глобально викоринена паразитарна інфекція.

² Ситуація, коли лікар звертається з метою придбання ліків для певної особи до фармацевтичної компанії, яка не має ліцензії на ці ліки. Препарат є або «новачком», який продемонстрував перспективу в клінічних дослідженнях, але ще не отримав ліцензії, або є відомим препаратом, який не отримав ліцензії щодо цього показання, оскільки компанія не подала таку заяву (можливо, з комерційних міркувань).

Таблиця 56.1 Основні лікарські засоби, що застосовуються при гельмінтних інфекціях, та деякі загальні показання

	Гельмінт	Основні лікарські засоби, що використовуються
Ниткоподібні гельмінти (гострик)	<i>Enterobius vermicularis</i>	Мебендазол, піперазин (відсутній у Великій Британії)
	<i>Strongyloides stercoralis</i> (ниткоподібний гельмінт у США)	Івермектин, альбендазол, мебендазол
Звичайні круглі черви	<i>Ascaris lumbricoides</i>	Левамізол, мебендазол, піперазин (відсутній у Великій Британії)
Інші круглі черви (філярії)	Лімфатичний філяріоз «елефантіаз» (<i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Brugia malay</i>)	Діетилкарбамазин, івермектин
	Підшкірний філяріоз «очний глист» (<i>Loa loa</i>)	Діетилкарбамазин
	Онхоцеркоз «річкова сліпота» (<i>Onchocerca volvulus</i>)	Івермектин
	Ришта (<i>Dracunculus medinensis</i>)	Празиквантел, мебендазол
	Трихінельоз (<i>Trichinella spiralis</i>)	Тіабендазол, мебендазол
	Цистицеркоз (інфікування личинками <i>Taenia solium</i>)	Празиквантел, альбендазол
	Ціп'як (<i>Taenia saginata</i> , <i>Taenia solium</i>)	Празиквантел, ніклозамід
	Гідатидна хвороба (<i>Echinococcus granulosus</i>)	Альбендазол
	Анкілостомоз (<i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i>)	Мебендазол, альбендазол, левамізол
Шистосоми (<i>Schistosoma</i> spp.)	Волосоголовець (<i>Trichuris trichiura</i>)	Мебендазол, альбендазол, діетилкарбамазин
	Більгаріоз: <i>S. haematobium</i> , <i>S. mansoni</i> , <i>S. japonicum</i>	Празиквантел
Шкірна мігрувальна личинка	<i>Ancylostoma caninum</i>	Альбендазол, тіабендазол, івермектин
Вісцеральна мігрувальна личинка	<i>Toxocara canis</i>	Альбендазол, тіабендазол, діетилкарбамазин

БЕНЗИМІДАЗОЛИ

До цієї групи належать **мебендазол, тіабендазол та альбендазол**, які широко використовуються як антигельмінтні засоби широкого спектра дії. Вважається, що вони діють, пригнічуючи полімеризацію гельмінтного β -тубуліну, тим самим перешкоджаючи функціям, які залежать від мікротрубочок, таким як поглинання глюкози. Вони справляють вибірково інгібувальну дію: у 250–400 разів є ефективнішими у тканинах гельмінтів, порівняно із ссавцями. Однак для розвитку ефекту потрібен час, і гельмінт не може бути виведений протягом кількох днів. Показники ефективності лікування проти більшості паразитів становлять від 60 до 100 %.

Лише 10 % мебендазолу всмоктується після перорального вживання, але жирна їжа збільшує абсорбцію. Він швидко метаболізується, продукти виводяться із сечею та жовцю протягом 24–48 год. Зазвичай лікарський засіб призначають одноразово в разі інфікування ниткоподібним гельмінтом та двічі на добу протягом 3 днів у разі зараження анкілостомами й аскаридами. Тіабендазол швидко всмоктується із травного тракту, дуже швидко метаболізується та виводиться із сечею у кон'югованій формі. Його мож-

на вводити двічі на добу протягом 3 днів при зараженні риштою та стронгілоїдами, до 5 днів при зараженні анкілостомами та аскаридами. Альбендазол також погано всмоктується, але, як і у випадку з мебендазолом, всмоктування збільшується з їжею, особливо з жирною. Значною мірою метаболізується шляхом пресистемного метаболізму до метаболітів – сульфоксиду та сульфону. Перший, імовірно, виявляє фармакологічну активність.

Небажані ефекти незначні в разі застосування альбендазолу або мебендазолу, хоча іноді можуть виникати розлади функції органів травного тракту. Небажані ефекти при застосуванні тіабендазолу трапляються частіше, найпоширенішими є порушення функцій травного тракту, які зазвичай є тимчасовими. Повідомлялося про головний біль, запаморочення та сонливість, а також можливі алергійні реакції (гарячка, висип). Мебендазол протипоказаний до вживання вагітним і дітям віком до 2 років.

ПРАЗИКВАНТЕЛ

Празиквантел – високоефективний антигельмінтний лікарський засіб широкого спектра дії, який був запроваджений понад 20 років тому.

Це препарат вибору при всіх формах шистосомозу, агент, який зазвичай використовується у широкомасштабних програмах знищення шистосом. Він також ефективний при цистицеркозі. Лікарський засіб впливає не лише на дорослі шистосоми, а й на незрілі форми та церкарії – форму паразита, яка заражає людей, проникаючи в шкіру.

Празиквантел порушує гомеостаз Ca^{2+} у паразиті, зв'язуючись з консенсусними сайтами С-зв'язування протеїнази в β -субодиниці потенціалзалежних кальцієвих каналів шистосом (Greenberg, 2005). Це спричиняє надходження Ca^{2+} , швидко і тривале скорочення м'язів, й урешті-решт параліч і загибель гельмінта. Празиквантел також порушує оболонку паразита, демаскуючи нові антигени, і таким чином може робити гельмінта більш чутливим до нормальної імунної відповіді хазяїна.

У разі перорального застосування празиквантел добре всмоктується, значна частина препарату при першому проходженні через печінку швидко метаболізується до неактивних метаболітів, які виводяться із сечею. Період напіввиведення з плазми крові вихідної сполуки становить 60–90 хв.

У терапевтичних дозах празиквантел має мінімальні побічні ефекти. Небажані ефекти, які виникають, зазвичай є тимчасовими й рідко мають клінічне значення. Побічні ефекти можуть бути більш вираженими у пацієнтів зі значним гельмінтним навантаженням через речовини, що виділяються із загинблих гельмінтів. Празиквантел вважається безпечним для жінок у період вагітності та грудного вигодовування, що є важливою властивістю для ліків, які зазвичай використовуються в національних програмах боротьби з хворобами. До лікарського засобу розвинулася певна резистентність.

ПІПЕРАЗИН

Піперазин (не вживається у Великій Британії) можна використовувати для лікування інфекцій, спричинених звичайною аскаридою (*A. lumbricoides*), ниткоподібним гельмінтом (*E. vermicularis*). У гельмінта він зворотно інгібує нервово-м'язову передачу, ймовірно, імітуючи ГАМК (розд. 39), на ГАМК-хлоридних каналах у м'язах нематоди. Паралізовані гельмінти живими виводяться за допомогою звичайних перистальтичних рухів кишків. Піперазин призначають зі стимулювальним проносним засобом, таким як сена (розд. 31), для полегшення видалення гельмінтів.

Піперазин вживають перорально, що забезпечує часткове, але не повне всмоктування. Частина препарату метаболізується, а решта виводиться у незмінені вигляді нирками. Препарат чинить незначну фармакологічну дію на хазяїна. У разі застосування для лікування від ураження аскаридами достатньо однієї дози піперазину. Для лікування ниткоподібного гель-

мінта необхідний триваліший курс (7 днів) при менших дозах.

Небажані ефекти можуть включати порушення роботи травного тракту, кропив'янку та бронхоспазм. Деякі пацієнти відчувають запаморочення, парестезії, порушення координації рухів. Лікарський засіб не слід призначати вагітним, пацієнтам з порушенням функцій нирок або печінки.

ДІЕТИЛКАРБАМАЗИН

Діетилкарбамазин є похідним піперазину, активним при філярійних інфекціях, зумовлених *B. malayi*, *W. bancrofti* та *L. loa*. Діетилкарбамазин швидко видаляє мікрофілярії з кровообігу та справляє обмежений вплив на дорослих гельмінтів у лімфатичних вузлах, однак чинить незначну дію на мікрофілярії *in vitro*. Препарат може діяти, змінюючи паразита таким чином, що він стає сприйнятливим до нормальних імунних реакцій хазяїна, або втручаючись у метаболізм арахідонату гельмінтів.

Лікарський засіб усмоктується після перорального застосування та розподіляється в клітинах і тканинах організму, крім жирової тканини. Він частково метаболізується, вихідний препарат і його метаболіти виводяться з організму із сечею приблизно протягом 48 год.

Небажані реакції є частими, але тимчасовими: зникають протягом доби, навіть якщо вживання препарату продовжується. До побічних реакцій самого лікарського засобу належать розлади функцій травного тракту, біль у суглобах, головний біль та загальне відчуття слабкості. Алергійні побічні ефекти, що пов'язані з речовинами, які виділяють помираючі філярії, часті і змінюються залежно від виду гельмінта. Загалом вони виникають протягом першого дня лікування і тривають 3–7 діб. Це шкірні реакції, збільшення лімфатичних залоз, запаморочення, тахікардія, розлади функцій травного тракту та дихання. Після зникнення симптомів можна вводити більші дози препарату без додаткових проблем. Лікарський засіб не застосовують у пацієнтів з онхоцеркозом, у яких він може спричинити серйозні небажані ефекти.

НІКЛОЗАМІД

Ніклозамід разом з празиквантелом широко використовується для лікування гельмінтних інфекцій. Сколекс (головка гельмінта, яка прикріплюється до кишки хазяїна) і проксимальний сегмент необоротно пошкоджуються препаратом, що призводить до відокремлення гельмінта від кишкової стінки та його виведення зовні. У разі інфікування *T. solium* лікарський засіб вживають одноразово після споживання легкої їжі, через 2 год зазвичай призначають проносне, якщо пошкоджені сегменти стьожкового черва звільняють яйцеклітини, на які препарат не впливає. При інших інфекціях стьожкових чер-

вів ця запобіжна дія не потрібна. Всмоктування препарату з травного тракту незначне.

Небажані ефекти: може виникати нудота, блювання, свербіж та запаморочення, але зазвичай вони є незначними, рідкісними й тимчасовими.

ЛЕВАМІЗОЛ

Левамізол ефективний при інфекціях, спричинених звичайними аскаридами (*A. lumbricoides*). Він справляє нікотиноподібну дію (розд. 14), стимулюючи та згодом блокуючи нервово-м'язові синапси. Потім паралізовані гельмінти виводяться з фекаліями. Яйцеклітини не вбиваються. У разі перорального застосування препарат швидко всмоктується і широко розподіляється, проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр. Він метаболізується в печінці до неактивних метаболітів, які виводяться нирками. Період напіввиведення з плазми становить 4 год. Чинить імуномодулювальну дію і раніше використовувався для лікування різних солідних новоутворень.

Левамізол може зумовити порушення ЦНС та органів травного тракту, а також інші небажані ефекти, зокрема агранулоцитоз. Препарат вилучено з ринків Північної Америки.

ІВЕРМЕКТИН

Уперше представлений у 1981 р. як ветеринарний лікарський засіб. Івермектин є безпечним та високоефективним протипаразитарним засобом широкого спектра дії для людей. Його часто використовують у глобальних кампаніях з охорони здоров'я³, і він є першим препаратом вибору для лікування багатьох філярійних інфекцій. Цей лікарський засіб дає хороші результати проти *W. bancrofti*, що спричиняє слоновість. Разова доза вбиває незрілі мікрофілярії *O. volvulus*, але не дорослих гельмінтів. Івермектин також є препаратом вибору при онхоцеркозі, який спричинює річкову сліпоту, і знижує частоту цього захворювання приблизно на 80 %. Він також активний проти деяких аскарид: звичайних аскарид, трихоцефал та ниткоподібних гельмінтів у Великій Британії (*E. vermicularis*) та США (*S. stercoralis*), але не анкілостом.

За хімічною структурою івермектин є напівсинтетичним агентом, з групи природних речовин – авермектинів, отриманих з актиноміцетів. Препарат вживають перорально, він має період напіввиведення 11 год. Вважається, що він вбиває гельмінта, відкриваючи глутаматно-хлоридні канали (зустрічаються лише у безхребетних) та збільшуючи провідність Cl^- ; шляхом зв'язування з рецепторами ГАМК або з новим алостеричним сайтом на нікотиновому рецепторі ацетилхолі-

ну, щоб зумовити збільшення передачі, що призводить до паралічу рухів.

Небажані ефекти включають шкірний висип та свербіж, але загалом препарат переноситься дуже добре. Одним цікавим винятком у ветеринарній медицині є токсичність щодо ЦНС, яка спостерігається у собак породи колі⁴.

РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО АНТИГЕЛЬМІНТНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Резистентність до антигельмінтних лікарських засобів є дуже поширеною та зростаючою проблемою, що стосується не лише людей, а й ринку охорони здоров'я тварин. Механізми мутацій гельмінтів, з розвитком стійких до ліків форм, не настільки добре вивчені або досліджені порівняно з іншими мікроорганізмами. Протягом 1990-х років гельмінтні інфекції в овець (і меншою мірою у великої рогатої худоби) виробили різний ступінь стійкості до низки лікарських засобів. Паразити, які набувають такої стійкості, передають цю здатність нащадкам, що призводить до неефективності лікування. Унаслідок широкого використання антигельмінтних засобів у сільському господарстві відбувається поширення стійких видів.

Ймовірно, існує кілька молекулярних механізмів, які сприяють лікарській резистентності. Про наявність транспортера Р-глікопротеїну (розд. 10) у деяких видів нематод уже згадувалося, і такі препарати, як верапаміл, що блокує транспортер у трипаносомах, можуть частково змінити стійкість до бензimidазолів. Однак деякі аспекти резистентності до бензimidазолу можна пояснити змінами у їх високоафінному зв'язуванні з β -тубуліном паразита. Так само стійкість до левамізолу пов'язана зі змінами в структурі цільового нікотинового ацетилхолінового рецептора.

Велике значення має спосіб, завдяки якому гельмінти уникають дії імунної системи хазяїна. Навіть незважаючи на те що вони можуть мешкати в імунно-незахищених ділянках, таких як лімфатична система або кровоносне русло, багато з них є довгожителами і можуть співіснувати зі своїми хазяїнами протягом багатьох років, не завдаючи серйозної шкоди їх здоров'ю, а в деяких випадках навіть залишаються непоміченими. Вражає те, що дві великі родини гельмінтів, розвиваючись окремо, використовують подібні стратегії дня уникнення знищення імунною системою. Очевидно, що це має важливе значення для виживання видів.

▼ На додаток до швидкозмінних зовнішніх антигенів, які гальмують розпізнавання імунною системою, виявляється, що багато гельмінтів виділяють імуномодулювальні продукти, які відволікають імунну си-

³ Івермектин поставляється виробниками безкоштовно в країні, де онхоцеркоз є ендемічним захворюванням. Оскільки гельмінти розвиваються повільно, однієї щорічної дози івермектину достатньо для запобігання розвитку захворювання.

⁴ Ген мультирезистентності (MDR) (див. розд. 3), що кодує транспортер, який витісняє івермектини із ЦНС, мутує до неактивної форми у собак породи колі.

стему хазіяна від локальної реакції Th1 (див. розд. 7), що завдає шкоди паразиту, а натомість сприяють зміні на системний Th2 тип відповіді. Це пов'язано з виробленням хазіяном «протизапальних» цитокінів, таких як інтерлейкін-10, що є сприятливим або краще переноситься паразитами. Імунологія, що лежить в основі цього, захоплююча, але складна (див. напр. Harris, 2011; Harnett, 2014; McNeilly & Nisbet, 2014).

Як не дивно, але здатність гельмінтів змінювати імунну відповідь хазіяна таким чином є цінною, забезпечуючи його виживання. Наприклад, на додаток до місцевого протизапального ефекту, зумовленого гельмінтними інфекціями, також спостерігається швидке загоєння ран. Очевидно, що це є перевагою для паразитів, які мають проникати у тканини, не вбиваючи хазіяна, але також можуть бути корисними для останнього. Було висунуто припущення, що гельмінтні інфекції можуть полегшувати перебіг деяких форм малярії та інших захворювань, імовірно, збільшуючи шанси на виживання серед населення, де зазначені захворювання мають ендемічний характер. Навмисне «терапевтичне» вживання пацієнтами гельмінтів оцінювалося як (звичайно, неприваблива) стратегія індукції ремісії запальних захворювань, таких як хвороба Крона, виразковий коліт і навіть розсіяний склероз (див. розд. 31; Summers et al., 2005 a & b; Heylen et al., 2014; Benzel et al., 2012; Peon & Terrazas, 2016), хоча їх ефективність у клінічних дослідженнях не однозначна.

На підставі того, що Th2 реакції гальмують розвиток Th1 захворювань, також було висунуто гіпотезу, що порівняльна відсутність хвороби Крона, а також деяких інших аутоімунних захворювань, у країнах, що розвиваються, може бути пов'язана з високою частотою зараження паразитами, і що зростання поширення цих розладів на Заході пов'язане з покращеними санітарними умовами та зменшенням зараження гельмінтами! Цей тип доказів загальновідомий як «гіпотеза гігієни». Однак, з іншого боку, гельмінтози можуть зменшити ефективність програм вакцинації туберкульозу та ін., які суттєво залежать від Th1 відповіді (див.: Elias et al., 2006 and Apiwattanakul et al., 2014).

ВАКЦИНИ ТА ІНШІ НОВІ ПІДХОДИ

Незважаючи на велику кількість клінічних (та економічних) проблем, пов'язаних із гельмінтними інфекціями, на етапі розробки перебувають кілька нових антигельмінтних лікарських засобів. Можливо тому, що подібність між мішенями гельмінтів і савців ускладнює досягнення селективної токсичності. Наразі проводять оцінювання нових препаратів, таких як **трибендимідин**, при деяких інфекціях людини, виявлено перспективу при інфікуванні печінковим сисунем (див.: Duthaler et al., 2016). Також деякі нові ветеринарні препарати (наприклад **деркантел**) протестовано на людях (див.: Prichard et al., 2012). Виявлення нових ферментів метаболізму паразитів як мішеней може допомогти у розробленні майбутнього препарату (Timson, 2016).

Заходи в галузі охорони здоров'я щодо скорочення гельмінтних інфекцій залежать від сприяння покращенню програм санітарних умов та масового введення лікарських засобів (див.: McCarty et al., 2014). Розроблення ефективних антигельмінтних вакцин буде важливим кроком уперед у цій справі. Використовуючи поверхневі білкові та глікопротеїнові антигени, такі як імуногени, певний успіх був досягнутий за допомогою ветеринарних вакцин (див.: Sciutto et al., 2013; Bassetto & Amarante, 2015). Використання складних інструментів, таких як геноміка, транскриптоміка, протеоміка, метаболоміка, ліпідоміка (спільно відомі як «OMICs») для ідентифікації нових антигенів може сприяти прогресу (Loukas et al., 2011).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Загальні статті щодо гельмінтів та спричинених ними захворювань

- Boatin, B.A., Basanez, M.G., Prichard, R.K., et al., 2012. A research agenda for helminth diseases of humans: towards control and elimination. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1547. (Обговорення загальних стратегій, які знадобляться для ліквідації гельмінтних інфекцій.)
- Horton, J., 2003. Human gastrointestinal helminth infections: are they now neglected diseases? *Trends Parasitol.* 19, 527–531. (Доступний огляд щодо гельмінтних інфекцій та методів їх лікування.)
- Lustigman, S., Prichard, R.K., Gazzinelli, A., et al., 2012. A research agenda for helminth diseases of humans: the problem of helminthiasis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1582. (Ще одна робота з цієї серії, переважно присвячена поширенню гельмінтозів у світі.)
- McCarty, T.R., Turkeltaub, J.A., Hotez, P.J., 2014. Global progress towards eliminating gastrointestinal helminth infections. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 30, 18–24.

Антигельмінтні лікарські засоби

- Burkhart, C.N., 2000. Ivermectin: an assessment of its pharmacology, microbiology and safety. *Vet. Hum. Toxicol.* 42, 30–35. (Корисна стаття, присвячена фармакології івермектину.)
- Croft, S.L., 1997. The current status of antiparasite chemotherapy. *Parasitology* 114, S3–S15. (Інформація доволі застаріла, але

надано повний огляд багатьох лікарських засобів, які все ще використовуються.)

- Geary, T.G., Sangster, N.C., Thompson, D.P., 1999. Frontiers in anthelmintic pharmacology. *Vet. Parasitol.* 84, 275–295. (Продуманий опис проблем, пов'язаних з медикаментозною терапією. Трохи застарілий, але все ще актуальний.)
- Greenberg, R.M., 2005. Are Ca²⁺ channels targets of praziquantel action? *Int. J. Parasitol.* 35, 1–9. (Цікавий опис механізму дії празиквантелу.)
- Prichard, R., Tait, A., 2001. The role of molecular biology in veterinary parasitology. *Vet. Parasitol.* 98, 169–194. (Цікавий огляд застосування молекулярної біології для розуміння проблеми медикаментозної резистентності та розроблення нових антигельмінтних лікарських засобів.)
- Prichard, R.K., Basanez, M.G., Boatin, B.A., et al., 2012. A research agenda for helminth diseases of humans: intervention for control and elimination. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1549. (Ще один корисний огляд нових антигельмінтних лікарських засобів.)
- Robertson, A.P., Bjorn, H.E., Martin, R.J., 2000. Praziquantel resistance alters nematode nicotinic acetylcholine receptor single channel properties. *Eur. J. Pharmacol.* 394, 1–8. (Дослідницька робота, в якій описано взаємодію празиквантелу та левамізолу з нікотинним рецептором нематоди, запропонований механізм резистентності до лікарських засобів.)
- Timson, D.J., 2016. Metabolic enzymes of helminth parasites: potential as drug targets. *Curr. Protein Pept. Sci.* 17, 280–295.

(Документ, в якому описуються спроби визначення подальших цільових показників селективно токсичних лікарських засобів. Описуються переваги та небезпеки сучасних підходів.)

Антигельмінтні вакцини

- Bassetto, C.C., Amarante, A.F., 2015. Vaccination of sheep and cattle against haemonchosis. *J. Helminthol.* 89, 517–525. (Огляд прогресу та перехід, пов'язаних із вакцинацією проти шлунково-кишкових нематод, значущість вибору антигенів.)
- Harris, N.L., 2011. Advances in helminth immunology: optimism for future vaccine design? *Trends Parasitol.* 27, 288–293 (Легка для читання стаття з оглядом останніх досягнень імунотрофіки гельмінтозів. Наведено декілька хороших діаграм.)
- Loukas, A., Gaze, S., Mulvenna, J.P., et al., 2011. Vaccinomics for the major blood feeding helminths of humans. *OMICS* 15, 567–577. (Описано, як геноміка та протеоміка паразитів допомагає в пошуку нових мішеней для вакцин у анкілостомів і шистисом. Стаття трохи технічна.)
- Sciutto, E., Frago, G., Hernandez, M., et al., 2013. Development of the S3Pvac vaccine against porcine *Taenia solium* cysticercosis: a historical review. *J. Parasitol.* 99, 686–692. (Огляд вдалої експериментальної вакцини. Головним чином цікавий через спосіб виготовлення вакцини з використанням суміші пептидів. Трохи технічний.)

Ухилення гельмінтів від імунологічного контролю і тактика лікування

- Apiwatanakul, N., Thomas, P.G., Iverson, A.R., McCullers, J.A., 2014. Chronic helminth infections impair pneumococcal vaccine responses. *Vaccine* 32, 5405–5410. (Назва досить зрозуміла.)
- Benzel, F., Erdur, H., Kohler, S., et al., 2012. Immune monitoring of *Trichuris suis* egg therapy in multiple sclerosis patients. *J. Helminthol.* 86, 339–347. (Цікавий звіт про невелике дослідження у пацієнтів з розсіяним склерозом, в якому описано, як яйця волосоголовця модулюють їх імунологічний профіль.)
- Duthaler, U., Sayasone, S., Vanobbergen, F., et al., 2016. Single-ascending-dose pharmacokinetic study of tribendimidine in opisthorchis viverrini-infected patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 60, 5705–5715. (Присвячена розробленню нового лікарського засобу для лікування опісторхозу – паразитарної хвороби, що виникає в разі вживання недостатньо обробленої

риби в Південно-Східній Азії. Стаття має фармацевтичний характер.)

- Elias, D., Akuffo, H., Britton, S., 2006. Helminths could influence the outcome of vaccines against TB in the tropics. *Parasite Immunol.* 28, 507–513. (Легкий для читання вступ до цього явища, корисно для тих, хто хоче продовжити тематику.)
- Harnett, W., 2014. Secretory products of helminth parasites as immunomodulators. *Mol. Biochem. Parasitol.* 195, 130–136. (Цікавий опис про виділення та визначення імуномодулювальних продуктів, що секретуються гельмінтами, та про те, як їх можна використовувати для лікування шлунково-кишкових захворювань.)
- Heylen, M., Ruysers, N.E., Gielis, E.M., et al., 2014. Of worms, mice and man: an overview of experimental and clinical helminth-based therapy for inflammatory bowel disease. *Pharmacol. Ther.* 143, 153–167. (Гарний огляд усієї сфери «терапії гельмінтозів» і простий для наслідування. Рекомендовано.)
- McNeilly, T.N., Nisbet, A.J., 2014. Immune modulation by helminth parasites of ruminants: implications for vaccine development and host immune competence. *Parasite* 21, 51. (Автори вказують на докази того, що гельмінти можуть впливати на здатність великої рогатої худоби контролювати інші захворювання, а також заважати кампаніям з вакцинації.)
- Peon, A.N., Terrazas, L.I., 2016. Immune-regulatory mechanisms of classical and experimental multiple sclerosis drugs: a special focus on helminth-derived treatments. *Curr. Med. Chem.* 23, 1152–1170. (Огляд імуномодулювальної дії багатьох лікарських засобів для лікування розсіяного склерозу та порівняння дії імуномодуляторів, отриманих від гельмінтів. Включає значну кількість інформації про імунологію розсіяного склерозу.)
- Summers, R.W., Elliott, D.E., Urban, J.F., Jr., Thompson, R., Weinstock, J.V., 2005a. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut* 54, 87–90. (У зазначеній та наведеній нижче статті цих самих авторів описано дію терапевтичного введення волосоголовців у невеликих дослідженнях хвороби Крона та виразкового коліту. Цікаво для прочитання.)
- Summers, R.W., Elliott, D.E., Urban, J.F., Jr., Thompson, R.A., Weinstock, J.V., 2005b. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 128, 825–832.