

Antiprotozoal drugs

بسم الله نبدأ..

Antibacteria الـ بحيث أدوية الـ Protozoal unlike bacteria, bacteria are prokaryotic parasite الـ .have a majority of selective target

بالنسبة للـ Protozoal is classified as eukaryotic parasite الـ ، ودي حاجة وحشة أوي بحيث it has a .similar metabolic of human

- And guess what? مشكلة هاد النوع من الكائنات (Protozoal) إنها in most cases it s 'intracellular (يعني بتعيش بين الخلايا) .

- s difficult to treated unlike bacteria'so, in general it - 

Pharmacology 3 Dr. Rawan

Abudalo

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice

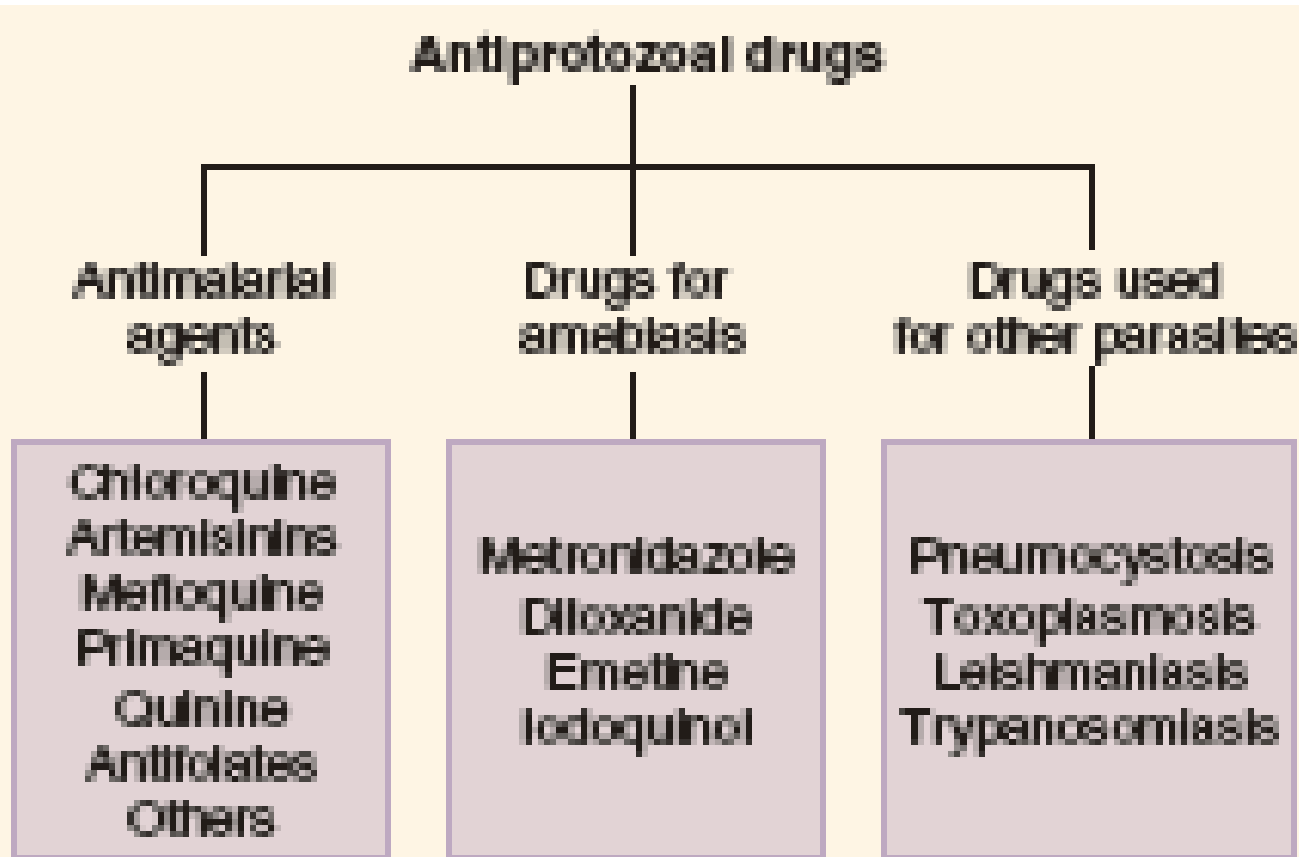
Faculty of Pharmaceutical Sciences

Hashemite University

Antiprotozoal Drugs

- ❖ Unicellular protozoal cells have metabolic processes closer to human cells than bacteria.
- ❖ Protozoal diseases are less easily treated than bacterial infections.
- ❖ Many of antiprotozoal drugs cause serious toxic effects and most of them are not safe in pregnancy.
 - ✓ **NOT SAFE in pregnancy, so it should be avoided** - والمُشكلة الأكبر إنها

Antiprotozoal Drugs



- آزوي سبي إن هير صغاري، هاي الأدوية اللي رح نعطيها (عشانها بردانة هههه حببت أماز حكم بس) وأشهر اللي رح نحكي عنهم همة الأميبا (هون تحديداً أدوية الأميبا بتم صرفها حسب الـ stage) .

- ورح نحكي كمان عن الـ drugs of Malaria، بينما كتاكتي الصغار الأدوية الثانية رح نحكي عنها كأسماء.

Amebiasis

- Amebiasis (also called amebic dysentery) is an infection of the intestinal tract caused by *Entamoeba histolytica*.

- بينما أنت بتوكل والحياة سعيدة معك بكون بالأكل تبعك أو بالمي الملوثة بيوض الأميبا وبتدخل للأمعاءك
وخذلك بقي عالي هيحصل 😊

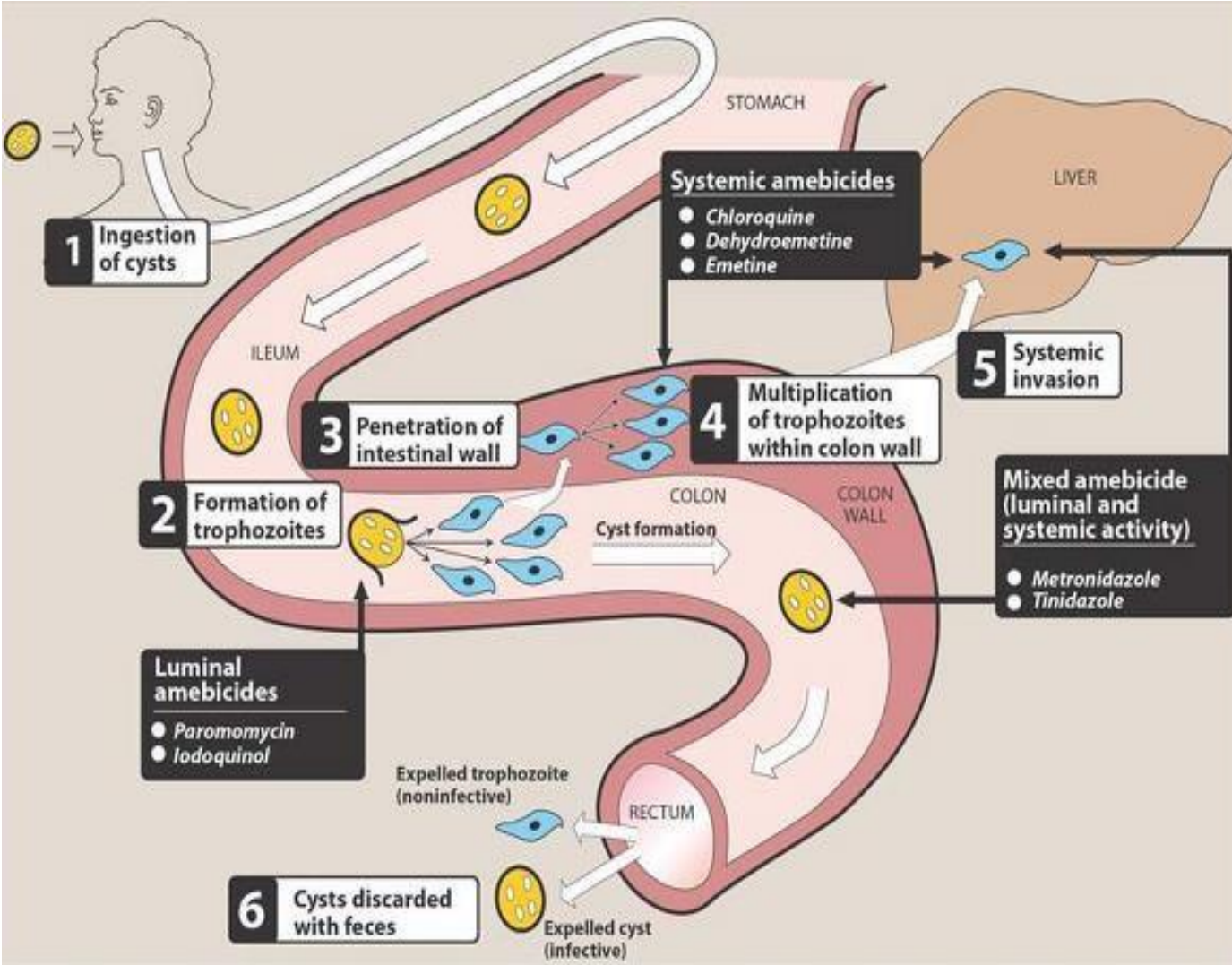
- The disease can be acute or chronic, with varying degrees of illness, from no symptoms to mild diarrhea to fulminating dysentery.

- الحالات تتراوح بالأعراض، ما بين انعدام ظهور الأعراض لحد
mild watery diarrhea with blood and mucos secretion.

- The diagnosis is established by isolating *E. histolytica* from feces.
- Therapy is indicated for acutely ill patients and asymptomatic carriers, since dormant *E. histolytica* may cause future infections in the carrier and be a potential source of infection for others.

- مُمكن عادي توكل أنت وشخص من نفس الطعام المغلوث لكن الأول طلعت عليه أعراض بينما أنت لأ، لكن هاد
لا يعني إنك مش مُصاب بالأميبا، بالعكس لو أخذنا مسحة من البراز رح نلاقيها (كارثتها إنها تعتبر أمراض انتقالية
(transition

Life cycle of *Entameba histolytica* and the sites of action of amebicidal drugs



- بالأول هي بتكون بيضة عادية في أمعائك ، بتبدأ دورتها بشيء اسمه trophozoites، هاي الـ trophozoites بتكون مسؤولة عن الـ colonic inflammation ..
 - وياريت القصة خلصت على هيك، لأ هي كمان عندها القدرة على الـ leave of gastric tract to cause invasion to liver (وهاي تحديداً بسميها systemic amebiasis).

- مش مهم كتاكيتي غزو الأميبا لأمعائك، المشكلة عنّا هي لما توصل لـ liver، وبتعمل liver abscess. ✓

- هسة بعد هيك ممكن الـ trophozoites تطلع مع السيست بالـ feces؛ فبالتالي عينك ما تشوف إلا النور عشان هتبقى أمراض بالهبل 😊.

- معلومة كده : إنه الـ trophozoites have a short half life and can be destroyed by gastric acid protect itself and have a long half life compare with trophozoites and can protect itself against environmental intestinal and gastric acid.

Life Cycle

- 1. Cysts ingestion.**
- 2. Formation of trophozoites**
- 3. Penetration of intestinal wall**
- 4. Multiplication of trophozoites within colon wall.**
- 5. Systemic invasion.**
- 6. Cyst formation in rectum and excretion in feces.**

Antiamoebic Drugs

You should select the drug depend on stage

○Luminal amoebicides act on the parasite in the lumen of the bowel.

- هاد النوع من الأدوية بتأثر على الأميبا وهي فقط في ال intestinal. ✓

○Systemic amoebicides are effective against amoebas in the intestinal wall and liver.

- أشهر مثال عليها هو ال chloroquine. ✓

○Mixed amoebicides are effective against both the luminal and systemic forms of the disease, although luminal concentrations are too low for single-drug treatment.

- وممكن تحتاج لا mixed drug like systemic + luminal.

Mixed amebicide: - يُصَرَّف عادي من قِبَل أطباء الأسنان، لَمَّا يكون عِنْدِي بكتيريا لا هوائية بالفم.

- هي تعتبر من أفضل الأدوية التي مُمْكِن استخدامها، حتى كَما ن تُعَد the

.first line in treatment

□ Metronidazole is DOC for amebic infection

□ + infections caused by:

- ال metronidazole is drug of choice ، وهو بمتلك تأثير ثنائي على ال
.extra systemic and inside lumen

- أعيروني صغاري انتباهكم هون : metronidazole has Antibacteria and
antiprotozoal effects (زي ما أخذنا هو DOC لا infection that caused
(by Anaerobic bacteria +bacteria).

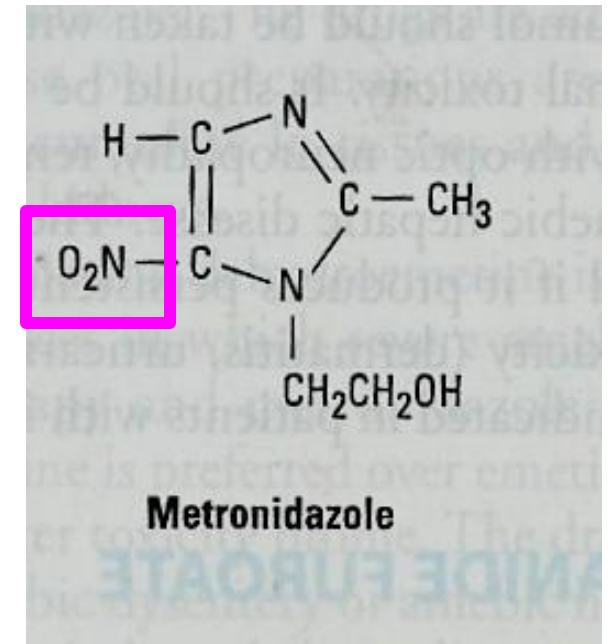
➤ Giardia lamblia

➤ Trichomonas vaginalis

➤ Anaerobic cocci, gram+ve bacilli and “C.difficile”

Pseudomembranous colitis

Metronidazole (cont.)



Metronidazole

- Less effective against the luminal amebae

**SO LUMINAL AMEBICIDE SHOULD BE
ADDED**

- MOA: Nitro group of metronidazole is reduced by protozoan leading redox protein to cytotoxic reduced product (nitro radicals) that binds to DNA and proteins resulting into parasite death.

- قوة الـ metronidazole كُلفتها جاية من وجود الـ Nitro group in its strcture ، وهاي الـ Nitro group in bacteria and Protozoal will reduction and formed N redical which is toxic cellular effect on parasite and . ✓ bacteria
- . ✓ So, it has a bacteriacidal effect

Metronidazole (cont.)

* Well absorbed orally

- وبنعطى parental كمان.

*Can be given IV & as vaginal pessaries.

*Well distributed to all tissues and fluids.

*Metabolized by MES.

- الأيض تبعه by liver.

*Excreted unchanged and as metabolites in urine.

- Excreted by kidney' And it s.

ADRs: Nausea, Dry mouth, Metallic taste

Disulfiram like effect with alcohol.

- المقصود بال Disulfiram like effect with alcohol إنه بصير عندي flushing, vomiting (يعني بس توحدها)
metronidazole with alcohol بصير هيك) ، الكحول بده يصيرله أبيض وعن طريق ال aldehyde
dehydrogenase بحول الكحول لـ acetic alcohol لكن هاد الإنزيم بتثبط بسبب ال metronidazole ؛
فبتراكم ال acetate in body that accociated with vasodilator causing flushing, vomiting
- أهم حاجة تعرفوا إنه أشهر side effect is Metallic taste (زي الحديد وال captopril).

Tinidazole

Another mixed drugs

- It is an equally efficacious to metronidazole, similar to it in every way except:

- إله نفس ال mechanism of action to metronidazole، لكن في امتيازات حلوة كده فيه :

- Metabolism is slower; $t_{1/2}$ is ~12 hr; duration of action is longer.----Thus, it is more suited for single dose or once daily therapy.

- ال half life and duration of action are long compare with metronidazole، هاد الشي خلاه بتاخذ جرعة واحدة مقارنة بال metronidazole اللي بتاخذ ٣ مرات في اليوم ✓.

- It appears to be better tolerated; the incidence of side effects is lower: metallic taste (2%), nausea (1%), rash (0.2%).

- السبب في كونه better tolerated إنّه ال side effects تبعته جداً مُنخفضة ✓، وهو يُعتَبَر الأعلى.

Luminal Amebicides

*Iodoquinol *Paromomycin

✓ Drugs that target amebas inside lumen or intestine -

كتاكي تي الصغار ننوّه عن وجود معلومة أهم منكم : مُجرد ما الأميبا دخلت بال intestinal wall هون صار بدها -
systemic drugs or mixed drugs ، وبالتالي ال luminal drugs ببطل إلها عليها تأثير . ✓

** They have a direct amebicidal effect to the trophozoites before encystment and also effective on cyst forms.

ال mechanism of action for these drugs ال trophozoites قبل ما تدخل مرحلة ال encystment ، يعني أنا بحاول أقتل ال trophozoites before it comes a cyst forms . ✓

*** Amebae feed on intest. Flora so tetracycline is added to luminal amebicides to decrease major food source.

في بعض الحالات في علاج ال amebas شيء كثير مُهم عندي إنّي أستخدم broad spectrum antibiotics (وهاد بناءً على بروتوكول طبي)، لكن ليش؟ الأميبا بتتغذى على ال intestinal flora يعني هي تُعتبر major food source؛ فأنا بس أجي أعمل عمل ال kill for these flora أنا هيك بعمل على kill the major food source for ameba؛ وبالتالي I prevent the replication of amebas . ✓

Systemic Amebicides

Drugs work against intestinal wall and intestinal other
✓ organs

***Chloroquin** :has a little effect on intestinal amebiasis.

- الدواء الأشهر في مجموعته، and very commonly used.

Effective in amebic hepatitis and liver abscess.

**** Usually used** with metronidazole and diloxanide furoate to treat and prevent liver abscess

- من الأدوية التي صار عليها إقبال رهيب في الـ covid-19، لكن سجّل وفاة لامرأة بسبب الـ side effect like cardiac arrhythmia.

- هو عادي بتأخذ ✓ as combination with mixed or luminal drugs.

***** Other uses:** Antimalarial and anti-inflammatory in arthritis.

- الشيء الذي يميّز الـ chloroquine عن غيره من هائي الـ antiprotozoal إنه يُستخدم كـ Anti-inflammatory in rheumatoid ✓.

Emetine and Dihydroemetine

specific in treatment of invasion of ameba to tissues like liver أدوية تعتبر

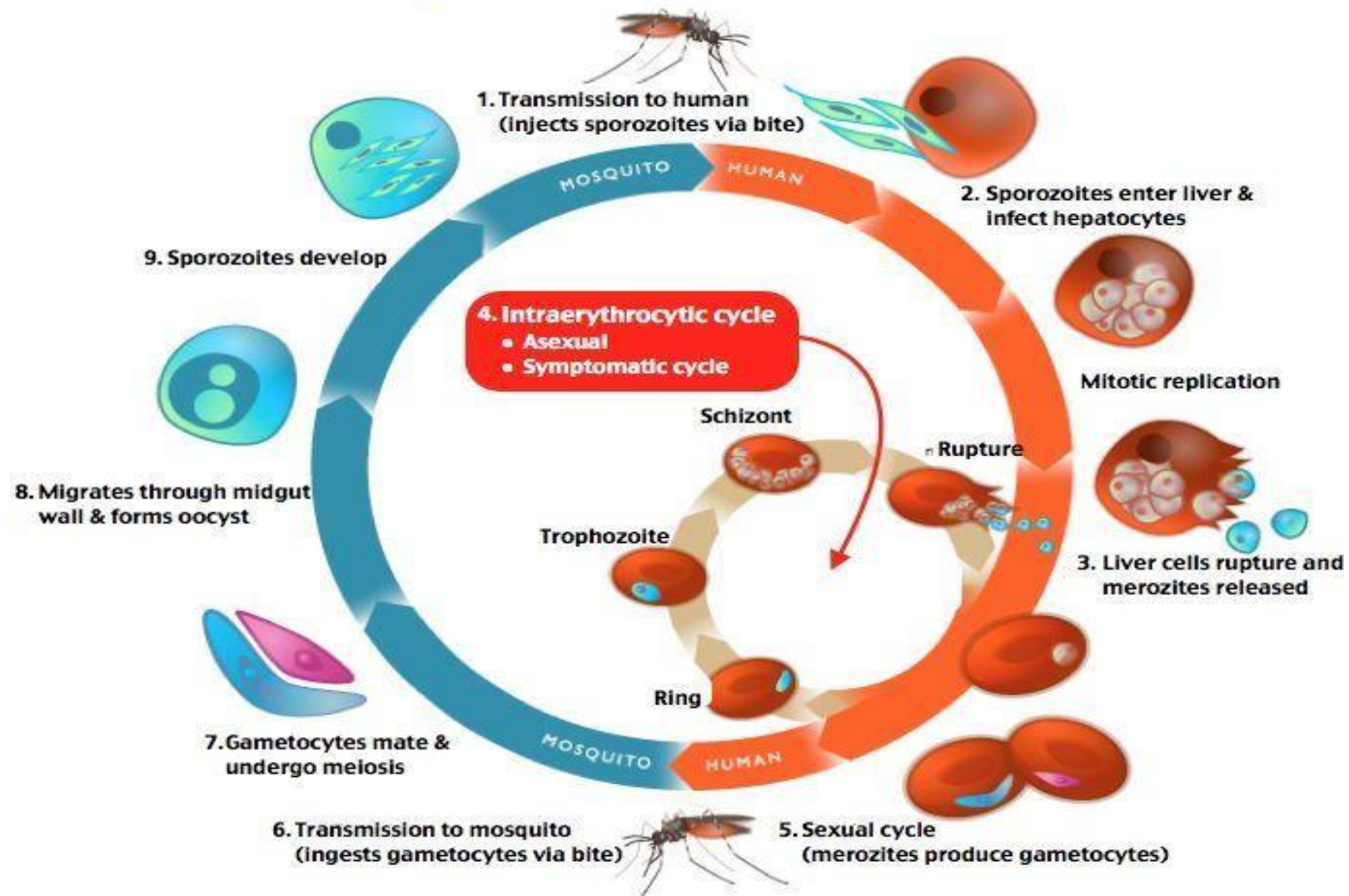
- * **Direct amebicidal on invasive amebae in tissue.**

- * **ADRs: GIT upset very common, arrhythmia**

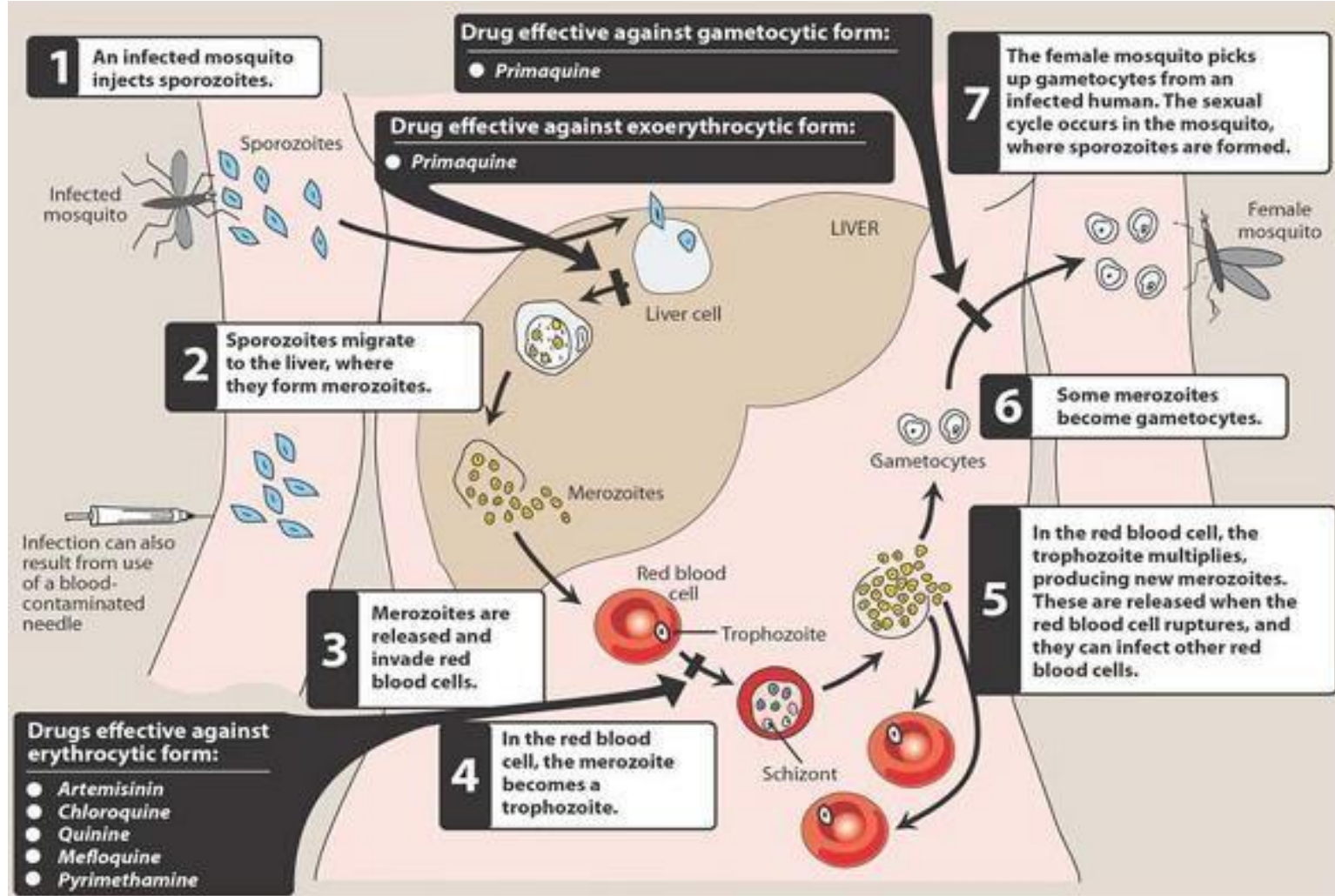
Malaria

- Malaria is an acute infectious disease caused by four species of the protozoal genus Plasmodium.
 - إن كنت تعتقد زميلي إنه أنت عديت الصعب، فاسمحي احكيك لأ محصلش؛ لأنه الملاريا تُعد الأشرس من بين ال Protozoal (لا مالكم اهدوا مش قصدي الأشرس كمعلومات (🤖)).
 - بتسببها Plasmodium parasite.
- It is transmitted to humans through the bite of a female Anopheles mosquito.
- Plasmodium falciparum is the most dangerous species, causing an acute, rapidly fulminating disease renal failure and cerebral malaria.
 - لكن ال Plasmodium falciparum is the most dangerous لأنها associated with cerebral Malaria and the treatment take long time، فهي مُمكن تسبّب الوفاة عادي خاصةً لو كان سببها Plasmodium falciparum. ✓
- P. falciparum infection can lead to capillary obstruction and death without prompt treatment.
- Resistance acquired by the mosquito to insecticides, and by the parasite to drugs, has led to new therapeutic challenges, particularly in the treatment of P. falciparum.
 - ال sexual stage of parasite بتكون داخل ال mosquito (ال sexual stage = first cycle)، بينما ال second cycle بتكون داخل البشر (🧑).
 - المُشكلة هنا إنه بصير عندي two resistance of treatment : أول وحدة جاية من ال resistance the mosquito to insecticides (يعني بنيجي نرُش المنطقة اللي انتشر فيها ال mosquito) وبالتالي عالفاضي مباترُش فيها، والشغالة الثانية إنه ال parasite itself can make resistance for medication.

Life Cycle of Malaria Parasite



Life cycle of malaria parasite and the sites of action of antimalarial drugs



بتيحي كده البعوضة وبتعمل عليك inject of sporozoites ، وهاد ال sporozoites ما بصدق يدخل ال blood إلا وهو رايع يعمل invasion to .liver

بعدين هاي ال sporozoites will for a merozoites inside the liver .. ✓
وخمنوا ماذا كتاكيتي الصغار؟ ال liver مش هو الهدف تبع ال sporozoites، إنما هو ال RBCs .. ✓

بعديم بتروح هاي ال merozoites بتعمل and raplicate inside ، invasion to RBCs .the RBCs

تكون داخلها ال Gametocytes (يعني البشر حضروا ال Gametocytes وبترجع توديتها ال mosquito وبصير داخلها ال sexual cycle ، وداخل ال mosquito بترجع تتكون ال sporozoites .. ✓

وبترجع هاي ال mosquito تحقن إنسان ثاني ولفي بينا يا دنيا .

- عشان هيك هي بتأثر على ٣ أعضاء : الكبد، وخلايا الدم الحمر (بتسبب أنيميا)، وال CNS

1: Drugs Against Exoerythrocytic Form

-Exoerythrocytic Form = drugs work on liver .

- “Tissue schizonticide”
- Primaquine → Radical cure.
 - كثير يفيدني ال Radical cure اللي بعمله ال Primaquine، خاصّة في علاج الأشخاص اللي بصير عندهم restart of cycle (يعني ناس انشفوا بس بضل عندهم البيوض).
- Also has gametocidal effect → prevent transmission.
 - هو شغال ضد ال Gametocytes، وبالتالي بسمّيه : broad action or multiple phase (لكن هو ما بآثر أبداً على ال Erythrocytic phase) هو فقط بآثر على Exoerythrocytic as well as Gametocytes phase. ✓
 - وفي معلومة حكتهما الدكتورة إنه أدوية الملاريا تأثيرها الأكبر على ال trophozoites and Gametocytes مش على ال sporozoites ؛ لأنّه ال sporozoites cycle is very short. ✓
- Well absorbed orally.
- May cause hemolytic anemia in G6PD deficiency ,decrease WBC and hemoglobinemia.
- Should be avoided with patients have G6PD DEFICIENCY.

2: Drugs Against Erythrocytic Form

• “Blood schizonticides” a: Cloroquine

حكيانا إنه - have antiemetic effect, Anti inflammatory effect and Anti

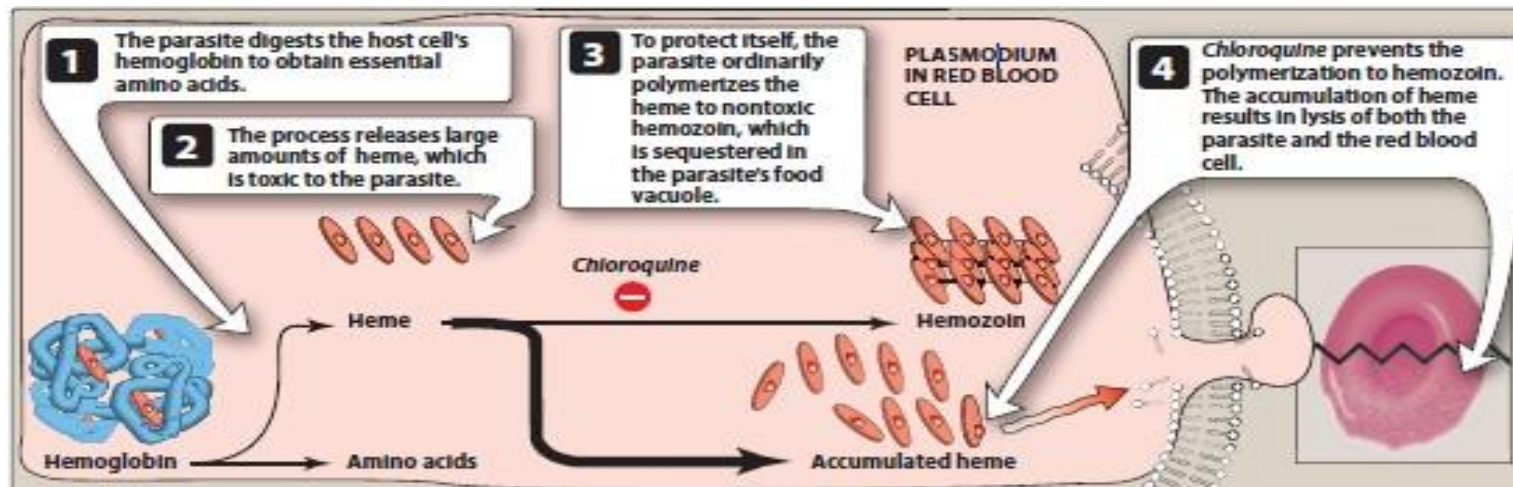
✓ Malaria effect

Also has gametocidal effect → prevent transmission

M OA:

- الغذاء تبع ال parasite is the hemoglobine in RBCs، لكن بسبب هالشي
بصير عندي excessive heme، وال heme يعتبر toxic for parasite، فال parasite هون عشان تتخلص
من هاد التأثير السام بتروح تعمل polymerization of heme and Form hemozoin which non

✓ toxic



- وهون تحديدأ المكان اللي بلعب عليه آل chloroquine،
إنه بعمل prevent the polymerization to

hemozoin.

- في النهاية the heme will accumalate and

✓ make lysis of both parasite and RBCs

Chloroquine(cont.)

- Other uses: **Treatment of :**
- Amebic hepatitis.
- Giardiasis.
- LE & rheumatoid arthritis.
- ADRs: Blurring of vision, “retinal and macular damage .BM depression. Mental confusion. Arrhythmia.

-عشان هيك قبل ما أوصف ال Chloroquine لازم يكون المريض خاضع لفحوصات كثيرة بتحددلي إذا أعمل dosage reagment or stop drug.

2:Drugs Against Erythrocytic Form

- c: Mefloquine

- هو يُعتبر less side effect, and toxic

- Similar to chloroquine.
- Less toxic.
- Effective in most cases of chloroquine resistant malaria

- يُعتبر الخيار الأفضل في حال كان عندي chloroquine resistant (that means it
the second line in treatment) ✓.

- d: Artemisinin

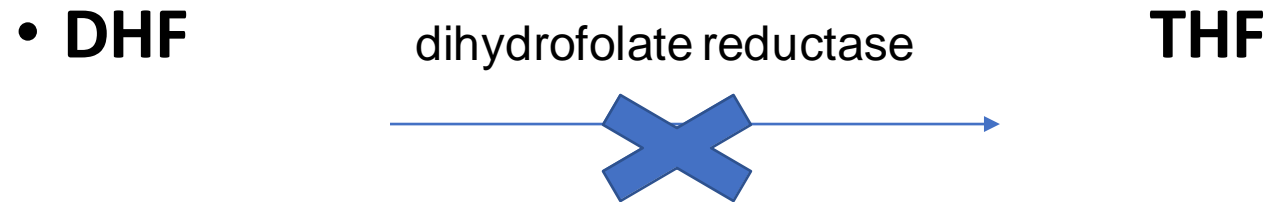
- Useful in TT of severe, multidrug resistant malaria.

- بعتبره زي المُحاولة الأخيرة في علاج الملاريا في حال أظهرت multidrug resistant ✓.

2: Drugs Against Erythrocytic Form

-Affecting parasite in RBCs .

- d: **Pyrimethamine & proguanil “Antifolate”**



They have tissue and blood schizonticidal effect → clinical and radical cure.

- هو كمان إله تأثير Radical cure وممكن نستفيد منه بعلاج ال Plasmodium falciparum .

ADRs: megaloplastic anemia.

- هاد النوع من الأنيميا ناتج عن النقص في ال B12 folic acid or deficiency.

Other Protozoa

❑ Trichomoniasis and Giardiasis Metronidazole & Tinadizole “longer duration”

❑ Toxoplasmosis Pyrimethamine-sulphadizine
Co-trimoxazole Azthromycin.

DRUGS FOR HELMINTH INFECTIONS

Antihelmintic Drugs(AHDs)

❖ Drugs that kill or remove intestinal parasites

- بعمل هاد ال remove by laxative drugs . 


□ Vermicide – to kill.

□ Vermifuge – affect the worm in such away, they can be expelled by peristalsis or by purgatives.

- التحدي الي بوجهنا هون إنه الدوا بحتاج لفترة لحتى يتم عمله، وبنفس الوقت ممكن يصير عندي Repeated؛ لأنه إحنا بنقتل ال Adult worm only (بينما ال eggs and cyst ما بتأثروا).

➤ Purgation may be needed as $MgSO_4$ or $NaSO_4$, # intestinal obstruction and pregnancy.

➤ AHDs # in pregnancy → teratogenicity

- بينما في ال pregnancy بعملّي ADRs خطير جداً like Other Antiprotozoal effects والي هو teratogenicity .

Helminths(Warms)

- Three major groups:
 - ❖ Nematods :Round w.-ascaris.
Hook w.-
ankylostoma. Pin w.-
oxyuris.
Whip w.- tricuris.
Thread w.-strongyloidis.
 - ❖ Cestodes (Tape worms):
T.Saginata, T.Slium, H.Nana
and Hydatid cyst.
 - ❖ Trematodes: (Flat worm) S.mansoni
and S.haematobium.

هذه السلايد محذوفة؟ إذن فلتُقام
الأفراح في بلاد المسلمين 🤝❤️

Treatmen t

*The drug of choice is **mebendazole (Vermox)**, which is also active against ascariasis, enterobiasis, and hookworm.*

The adult and pediatric (age greater than 2 years) oral dose of mebendazole for hookworm is 100 mg twice daily for 3 days.
- لكن بعد أسبوع يرجع المريض يؤخذ كورس دوا جديد.

An alternative agent that can be used in both pediatric and adult patients is albendazole (Zentel), 400 mg as a single oral dose.

Diagnosis is by detection of eggs or larvae in stool.

Stool examination for eggs and the larvae should be repeated in 2 weeks and the patient retreated if necessary.

Mebendazole.

- **Causes death of the organism within 3 days**
- **Poorly absorbed from the gastrointestinal tract and so associated with minimal side-effects.**
- **Exerts a topical action on the organism in the gastrointestinal tract**
- **mebendazole repeated after 2 weeks to ensure eradication.**

- **Teratogenic effects have been observed in experimental animals; its use in infants and pregnant women is relatively contraindicated.**