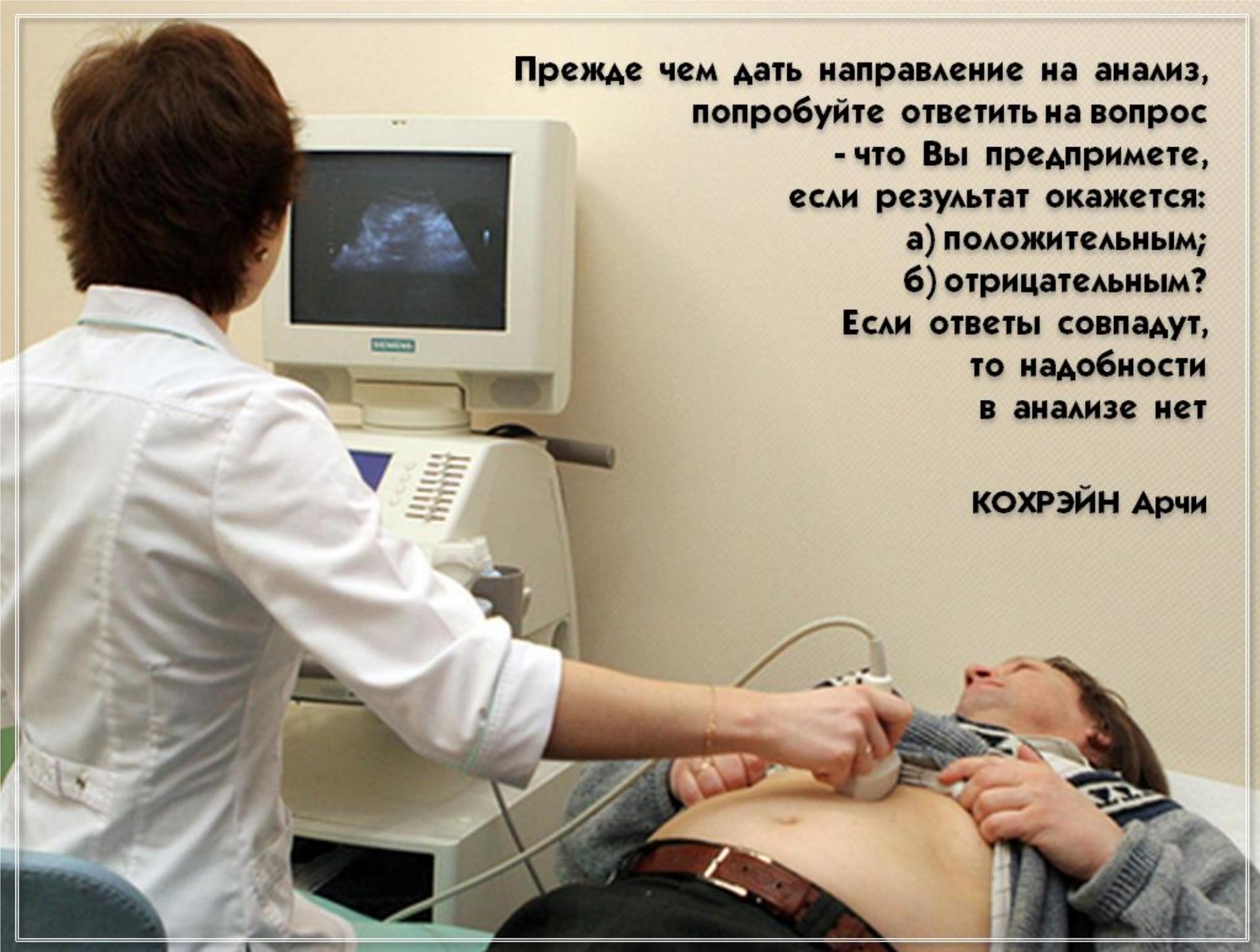


Препараты для лечения малярии

составитель:
д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016



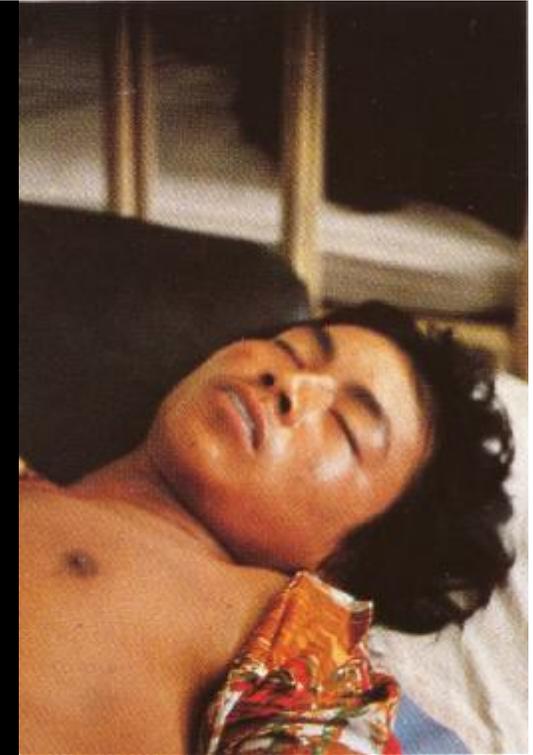
**Прежде чем дать направление на анализ,
попробуйте ответить на вопрос
- что Вы предпримете,
если результат окажется:
а) положительным;
б) отрицательным?
Если ответы совпадут,
то надобности
в анализе нет**

КОХРЭЙН Арчи

Малярия

∅ Маля́рия (итал. *mala aria* — «плохой воздух», ранее известная как «болотная лихорадка») — группа трансмиссивных инфекционных заболеваний, передаваемых человеку при укусах комаров рода *Anopheles* («малярийных комаров») и сопровождающихся лихорадкой, ознобами, спленомегалией (увеличением размеров селезёнки), гепатомегалией (увеличением размеров печени), анемией.

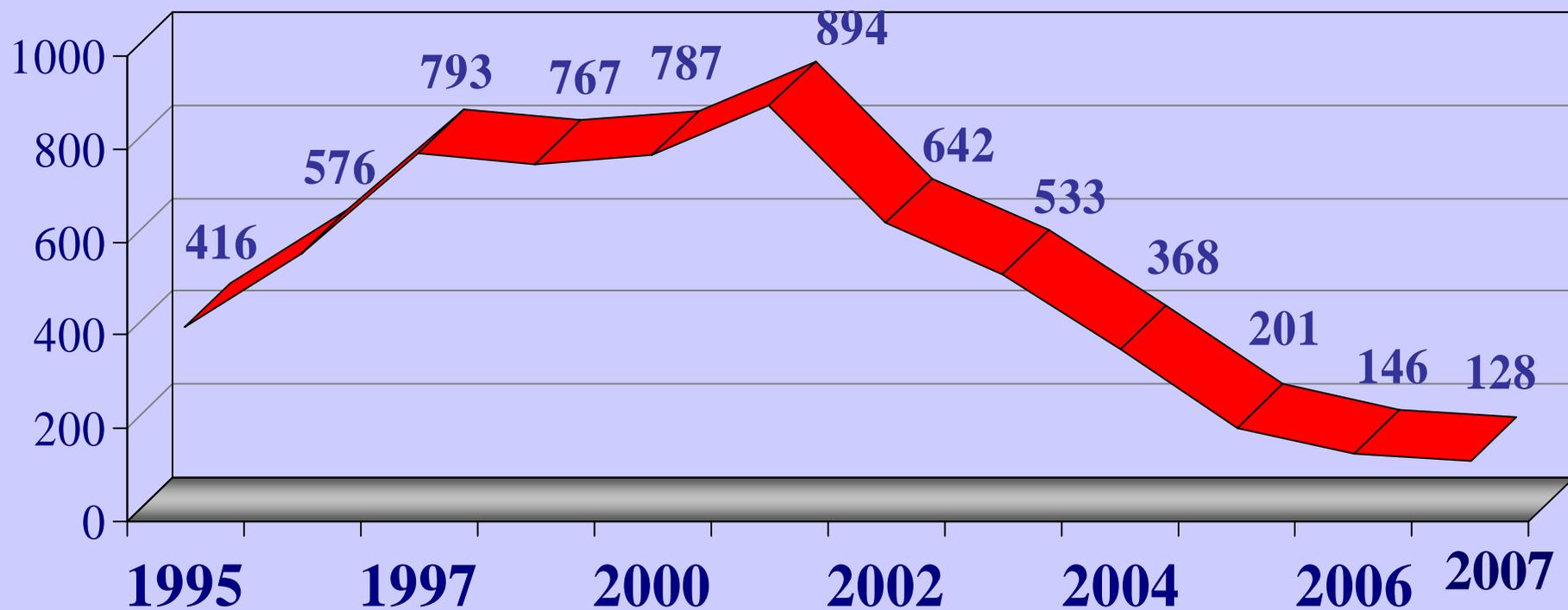
∅ Характеризуется хроническим рецидивирующим течением.



Современные данные о малярии

- ∅ В районах распространения малярии проживает 2,4 миллиарда человек, или 34 % населения мира.
- ∅ Ежегодно 300-500 миллионов человек заражается малярией, и, согласно ВОЗ, это число ежегодно возрастает на 16 %.
- ∅ 90 % случаев регистрируется в Африке, из остальных — 70 % случаев приходится на Индию, Бразилию, Шри-Ланку, Вьетнам, Колумбию и Соломоновы Острова.
- ∅ Ежегодно 1,5-3 миллиона человек умирает от малярии (в 15 раз больше, чем от СПИДа).
- ∅ За последнее десятилетие с третьего места по числу смертельных случаев за год (после пневмонии и туберкулёза) малярия вышла на первое среди инфекционных заболеваний.
- ∅ Каждый год около 30 000 людей, посещающих опасные районы, заболевают малярией, 1 % из них умирает.
- ∅ На одну смерть от малярии приходится 65 \$ на лечение и исследования в мире.
- ∅ Для сравнения, на одну смерть от СПИДа приходится 3400 \$.

Динамика числа впервые выявленных случаев малярии в Российской Федерации в 1995 – 2007 гг.



Хронология изучения малярии



∅ Возбудитель малярии (*Oscillaria malariae*, в последствии – *P. falciparum*) впервые был в 1880 г описан в г.Константине (Алжир) в 1880 г. в ходе исследований «малярийного пигмента» французским военным врачом, Нобелевским лауреатом за 1909 г., Charles Louis Alphonse Laveran



∅ Передача плазмодиев комарами *Anopheles* была установлена Ronald Ross (1897) в Индии

∅ Открытие лечебных свойств коры хинного дерева восходит к XVII веку и связывается с успешным излечением врачом Juan del Vego жены вице-консула Перу графини Chinchon от лихорадки в 1640 г. с помощью «перуанской коры» («peruvian bark» или «lesuit bark»), предоставленной Don Francisco Lopez de Cannizares (Loxa, Ecuador), который применял кору для лечения лихорадки с 1630 г.

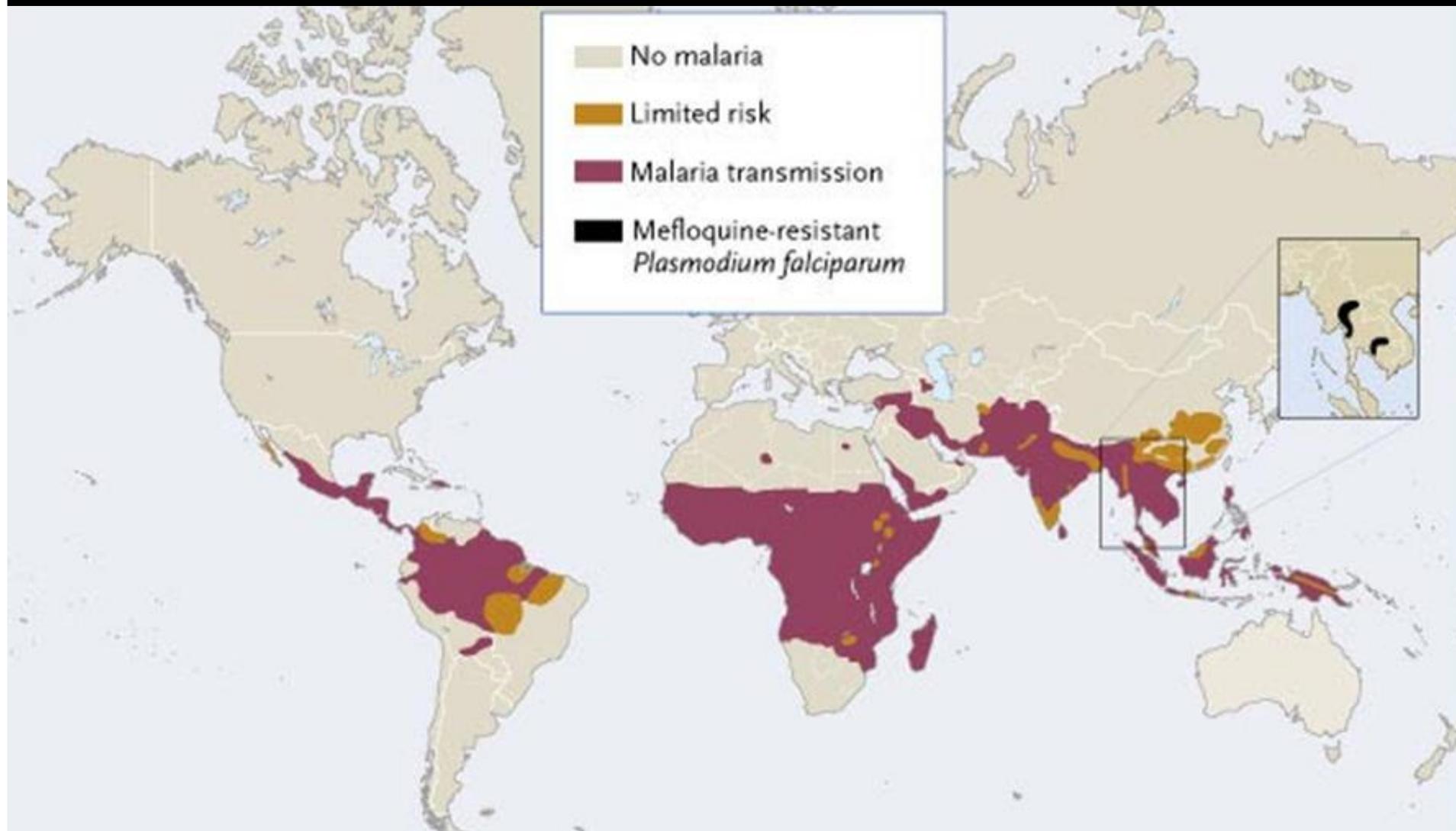


Малярия

Эпидемиология.

- ∅ В прошлом заражения малярией регистрировались на территории в полосе между 60° северной и 30° южной широты.
- ∅ Возможность распространения малярии определяется длительностью сезона передачи инфекции.
- ∅ При числе дней в году с температурой воздуха выше 15°C менее 30 распространение малярии невозможно, если таких дней от 30 до 90, возможность оценивается как низкая, а если их более 150, то возможность распространения очень высокая (при наличии комаров-переносчиков и источника инфекции).
- ∅ Переносят плазмодий различные виды (свыше 50) комаров из рода *Anopheles*.
- ∅ Заражение человека происходит при укусе его инфицированным комаром, а также при переливании крови больного малярией.
- ∅ Возможно внутриутробное инфицирование плода.
- ∅ Комар заражается от больного человека с периода, когда в крови появляются зрелые гамонты.
- ∅ При трех- и четырехдневной малярии это возможно после второго или третьего приступа, при тропической малярии - после 7-10-го дня болезни.

Риск заражения *Plasmodium falciparum* в регионах мира

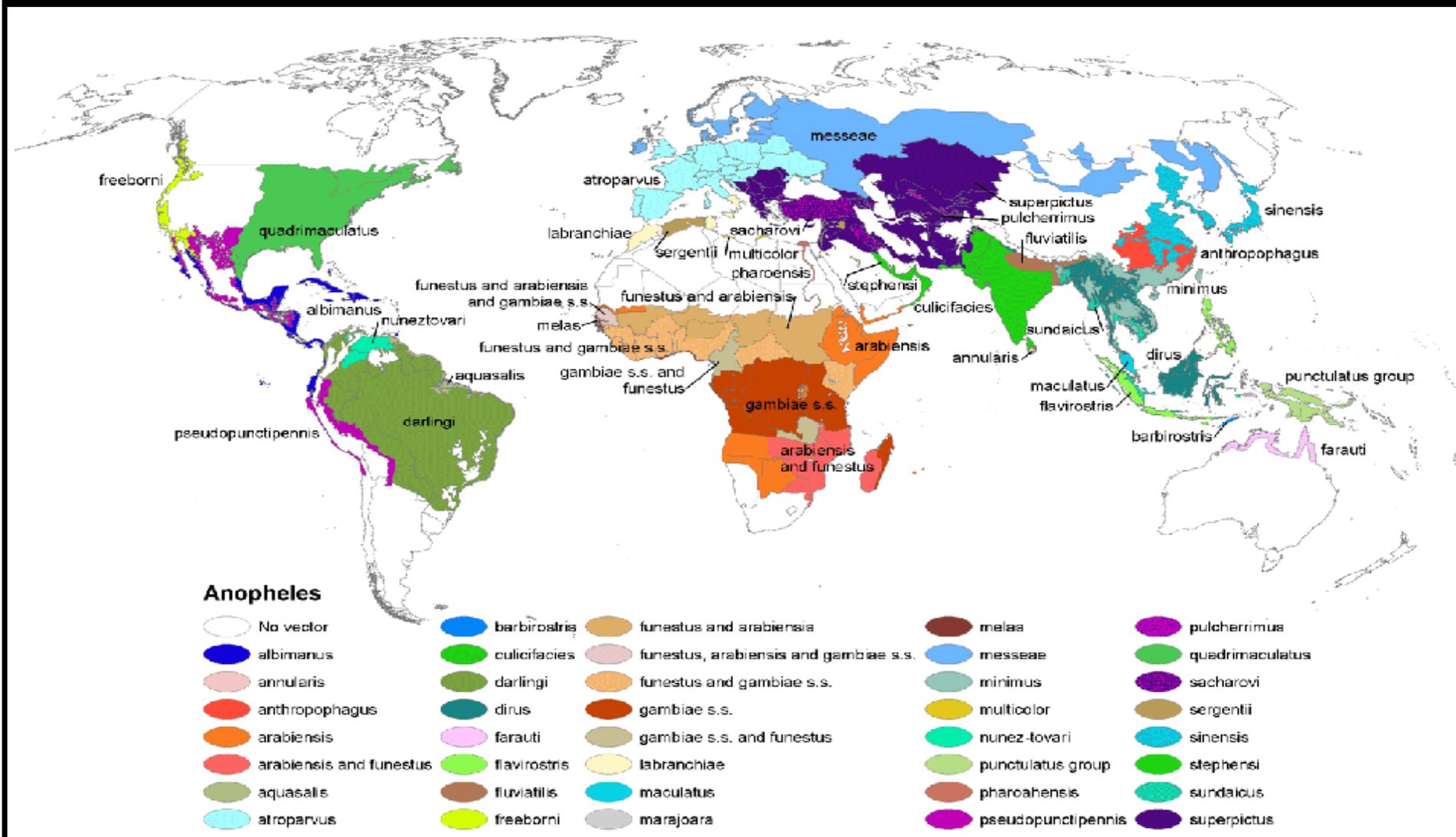


World Health Organization, November 2002.

**Комар рода Anopheles – окончательный хозяин
малярийных плазмодиев**



РАСПРОСТРАНЕНИЕ ОСНОВНЫХ ВИДОВ КОМАРОВ *Anopheles* spp.



From Kiszewski et al., 2004. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 70(5):486-498.

Малярия

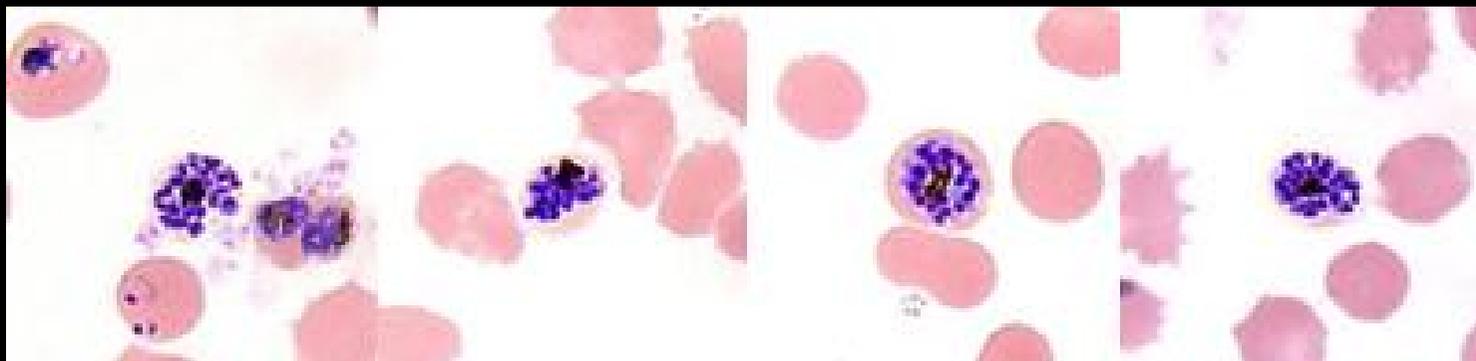


- ∅ Возбудителями малярии являются одноклеточные микроорганизмы, относящиеся к типу Protozoa, классу Sporozoa, отряду Haemosporidea, семейству Plasmodi, роду Plasmodium.
- ∅ Известно более 60 видов плазмодиев;
- ∅ Виды малярийных плазмодиев состоят из отдельных географических разновидностей или штаммов, отличающихся биологическими и иммунологическими свойствами, чувствительностью к лекарственным препаратам.

Малярия

Виды малярии

- ∅ Возбудитель тропической малярии — *P. falciparum*. Вызывает наиболее опасную форму, часто протекающую с осложнениями и имеющую высокую смертность. Эта же форма наиболее широко распространена (91 % всех случаев малярии в 2006 г.).
- ∅ Возбудитель четырехдневной малярии — *Plasmodium malariae*. Приступы происходят обычно через 72 часа.
- ∅ Возбудители трехдневной малярии и похожей на неё овале-малярии — соответственно, *Plasmodium vivax* и *Plasmodium ovale*. Приступы происходят через каждые 40—48 часов.



Малярия (malaria)

Малярийный плазмодий имеет два цикла развития:

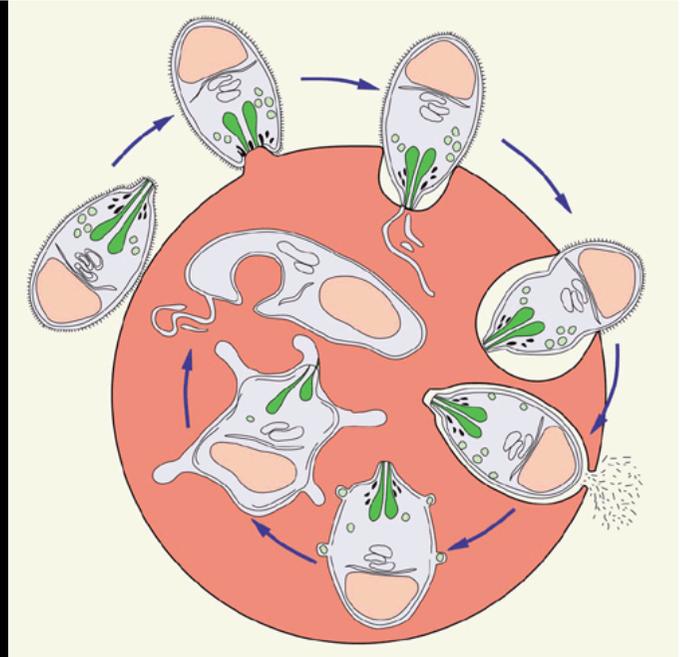
- ∅ бесполой (шизогония) проходит в организме человека
- ∅ половой (спорогония) — в теле комара.



- ∅ При укусе комаром в организм человека попадают спорозоиты. Продолжительность их пребывания в кровяном русле не превышает 30-40 мин.
- ∅ Спорозоиты внедряются в клетки ретикулоэндотелиальной ткани (печени). В клетках печени спорозоиты превращаются в шизонты.
- ∅ В результате множественного деления из шизонтов образуются тканевые мерозоиты (или презэритроцитарные формы) (до 10 000 у *Pl. vivax* и до 40 000 у *Pl. falciparum*). Этот период болезни протекает бессимптомно.
- ∅ Продолжительность тканевой (экзоэритроцитарной) шизогонии составляет у *Pl. falciparum* 6 сут, у *Pl. malariae* - 15 сут, у *Pl. ovale* - 9 сут и у *Pl. vivax* - 8 сут.
- ∅ При трех- и, возможно, четырехдневной малярии после окончания презэритроцитарного цикла часть тканевых мерозоитов вновь внедряется в клетки печени, где в течение длительного времени (до нескольких месяцев и даже лет) они повторяют циклы развития, не вызывая каких-либо клинических проявлений.
- ∅ Эти формы плазмодия получили название параэритроцитарных.

Малярия (malaria)

- ❌ Мерозоиты, попадая в кровь, проникают в эритроциты, где осуществляется развитие бесполой эритроцитарной формы паразита - юного и зрелого трофозоита, шизонта.
- ❌ При созревании в них шизонта наступает множественное деление его (меруляция). Образующиеся при этом эритроцитарные мерозоиты (морулы) выходят в кровь и вновь внедряются в эритроциты, повторяя цикл шизогонии.
- ❌ Момент разрушения эритроцитов и выхода мерозоитов в кровь проявляется приступом лихорадки.



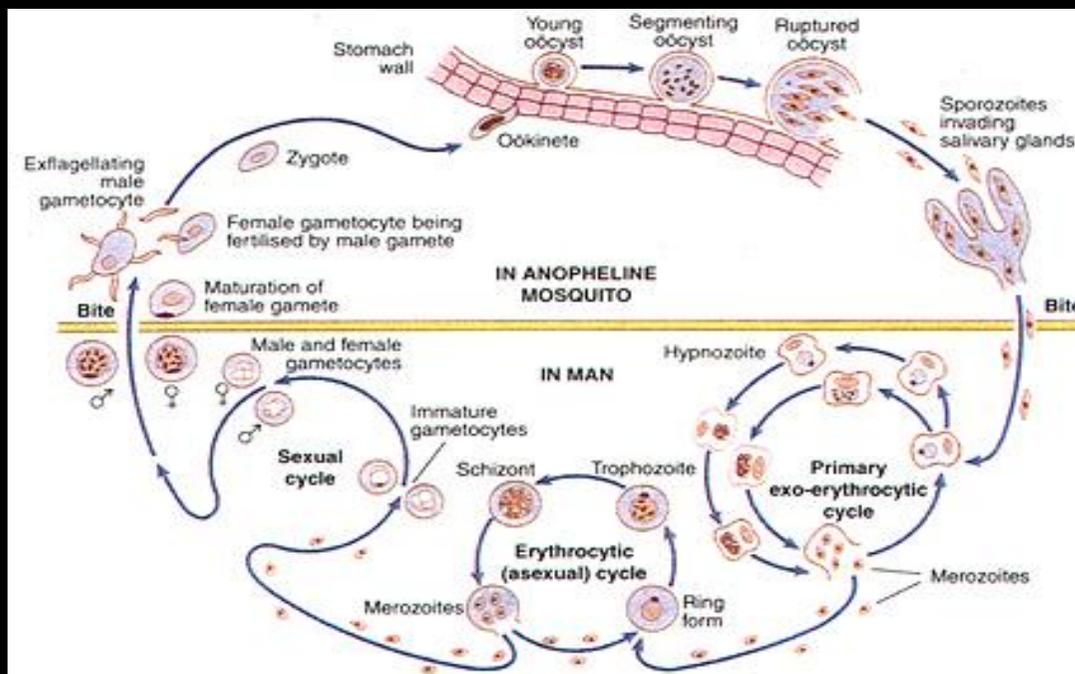
❌ Продолжительность одного цикла эритроцитарной шизогонии составляет у *Pl. vivax*, *Pl. falciparum*, *Pl. ovale* - 48 ч, у *Pl. malariae* - 72 ч.

❌ В процессе эритроцитарной шизогонии часть мерозоитов дифференцируется в мужские и женские половые клетки.

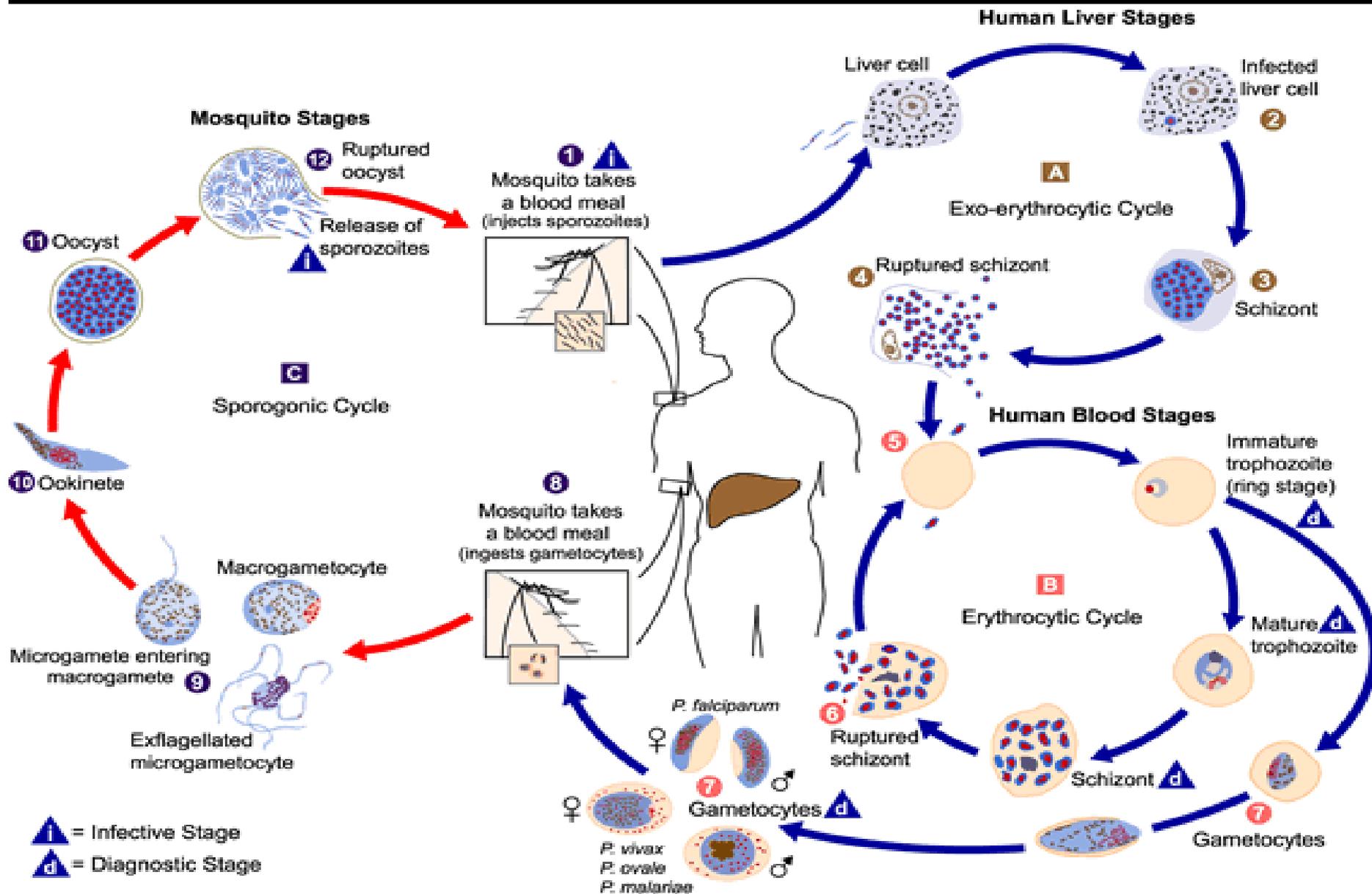
Продолжительность развития гаметоцитов всех видов возбудителей малярии, кроме *Pl. falciparum*, лишь на несколько часов превышает время развития бесполой формы. Спустя несколько часов после созревания такие гаметоциты погибают. У *Pl. falciparum* зрелые гаметоциты появляются в периферической крови примерно через 12 сут с момента проникновения мерозоитов в эритроциты. Некоторые из гаметоцитов могут сохранять жизнеспособность и оставаться заразными для комаров в течение нескольких недель.

Малярия (malaria)

- ∅ В желудке комара, насосавшегося крови больного малярией, бесполое формы паразитов перевариваются, а половые проходят сложный цикл развития.
- ∅ В результате слияния образующихся из мужских половых клеток микрогамет с женскими половыми клетками формируется зигота. Последняя удлиняется, приобретает червеобразную форму и проникает сквозь стенку желудка. Здесь под его наружной оболочкой она превращается в ооцисту. Ядро и цитоплазма ооцисты многократно делятся с образованием нескольких тысяч веретеновидных спорозоитов.
- ∅ Спорозоиты при созревании ооцисты и разрыве ее оболочки выходят в полость тела комара и с током гемолимфы разносятся по всему организму насекомого, концентрируясь в слюнных железах.
- ∅ С этого времени комар становится заразным.
- ∅ Через 40-50 дней пребывания в комаре спорозоиты утрачивают способность вызывать заражение человека.



Малярия (malaria)



Тропическая малярия - *P. falciparum*.

Клиническая картина.

- ∅ Инкубационный период около 10 дней с колебаниями от 8 до 16 дней.
- ∅ Тропическая малярия у неиммунных лиц характеризуется наибольшей тяжестью и нередко приобретает злокачественное течение. Без дачи противомаларийных препаратов летальный исход может наступить в первые дни болезни.
- ∅ У части лиц, впервые заболевших малярией, отмечаются продромальные явления - общее недомогание, повышенная потливость, снижение аппетита, подташнивание, послабление стула, двух- трехдневное повышение температуры тела до 38°C.
- ∅ У большинства неиммунных лиц начало болезни внезапное и характеризуется умеренно выраженным ознобом, высокой лихорадкой, возбуждением больных, выраженной головной болью, ломотой в мышцах, суставах.
- ∅ В первые 3-8 дней лихорадка постоянного типа, затем принимает устойчивый перемежающийся характер.
- ∅ В разгаре заболевания приступы лихорадки имеют некоторые особенности. Строгой периодичности начала приступов лихорадки нет. Они могут начинаться в любое время суток, но чаще возникают в первой половине дня. Снижение температуры тела не сопровождается резким потоотделением. Лихорадочные приступы длятся более суток (около 30 ч), периоды апирексии короткие (менее суток).

Тропическая малярия - *P. falciparum*.

Клиническая картина.

- Ø Характерны тахикардия и значительное снижение артериального давления до 90/50-80/40 мм рт. ст. Частота дыханий нарастает, появляются сухой кашель, сухие и влажные хрипы, указывающие на развитие бронхита или бронхопневмонии.
- Ø Часто развиваются диспепсические явления: анорексия, тошнота, рвота, разлитые боли в эпигастрии, энтерит, энтероколит.
- Ø Селезенка увеличивается с первых дней заболевания, что проявляется болезненностью в левом подреберье, усиливающейся при глубоком вдохе. К 8-10-му дню болезни она легко пальпируется, край ее плотный, гладкий, болезненный.
- Ø Часто развивается токсический гепатит, однако функции печени нарушаются незначительно.
- Ø Нарушение функции почек в виде легкого токсического нефрозонофрита наблюдается у 1/4 больных.
- Ø С первых дней болезни выявляется нормоцитарная анемия.
- Ø На 10-14-й день болезни содержание гемоглобина обычно снижается до 70-90 г/л, а количество эритроцитов - до $2,5-3,5 \cdot 10^{12}/л$.
- Ø В периферической крови с первых дней обнаруживаются плазмодии в стадии кольца.

Четырехдневная малярия - *Plasmodium malariae*.

Клиническая картина.

- Ø Инкубационный период в случаях естественного заражения составляет 21-40 дней, при внутривенном заражении шизонтами - от нескольких дней до нескольких месяцев. Тканевая шизогония наблюдается только в инкубационном периоде.
- Ø Отличительной чертой возбудителя четырехдневной малярии является способность в течение длительного времени (десятки лет) сохраняться в организме человека после перенесенной болезни.
- Ø Продромальные симптомы наблюдаются относительно редко и напоминают продрому при трехдневной малярии.
- Ø Характерны типичные пароксизмы лихорадки, продолжительностью около 13 ч, с последующим правильным их чередованием на каждый четвертый день.
- Ø Длительность клинических проявлений не леченной четырехдневной малярии несколько месяцев, пока не наступает спонтанное выздоровление.

Трехдневная малярия - Plasmodium vivax

Клиническая картина.

- ∅ Возбудитель обладает способностью вызывать заболевание после короткой (10-21-й день) и длительной (6-13 мес.) инкубации в зависимости от типа спорозоита.
- ∅ Трехдневная малярия характеризуется длительным доброкачественным течением.
- ∅ Повторные приступы (отдаленные рецидивы) наступают после латентного периода в несколько месяцев (3-6-14) и даже 3-4 года.
- ∅ В отдельных случаях у неиммунных лиц малярия может протекать тяжело и давать летальные исходы.
- ∅ У впервые заболевших неиммунных лиц болезнь начинается с продромы - недомогания, слабости, головной боли, ломоты в спине, конечностях. В большинстве случаев типичным приступам малярии предшествует 2-3-дневное повышение температуры тела до 38-39°C неправильного типа.
- ∅ В дальнейшем приступы малярии клинически четко очерчены, наступают через равные интервалы и чаще в одно и то же время дня (между 11 и 15 ч).

Трехдневная малярия - *Plasmodium vivax*

Клиническая картина.

- ⊘ Продолжительность озноба составляет от 20 до 60 мин, жара - от 2 до 4 ч.
- ⊘ Затем температура тела снижается и достигает нормальных цифр через 3-4 ч. В этот период повышено потоотделение.
- ⊘ Лихорадочные приступы продолжаются от 5 до 8 ч.
- ⊘ Межприступный период длится около 40-43 ч.
- ⊘ Почти у всех больных отмечаются умеренное вздутие живота, жидкий стул.
- ⊘ При естественном течении болезни в не леченных случаях лихорадочные приступы продолжаются 4-5 нед.
- ⊘ Ранние рецидивы возникают обычно через 6-8 нед. после окончания начальной лихорадки и начинаются с правильно чередующихся пароксизмов, продромальные явления для них не характерны.
- ⊘ Осложнения при трехдневной малярии редки. У лиц с дефицитом массы тела при перегревании и обезвоживании тяжелое течение малярии может осложниться эндотоксическим шоком. Сочетания малярии с тяжелыми формами других инфекций или заболеваний могут закончиться летально.

Овале-малярия - Plasmodium ovale.

Клиническая картина.

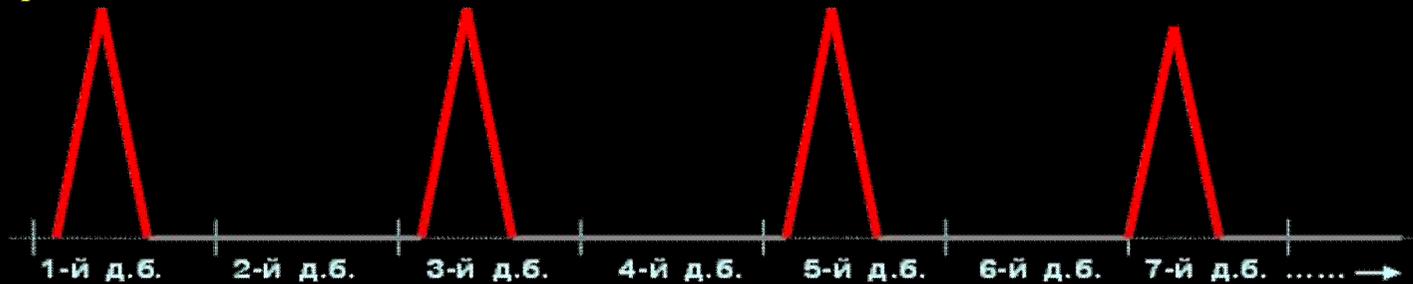
- Ø Эндемична для стран Западной Африки.
- Ø Инкубационный период от 11 до 16 дней.
- Ø Эта форма малярии характеризуется доброкачественным течением и частым спонтанным выздоровлением после серии приступов первичной малярии.
- Ø По клиническим проявлениям овале-малярия сходна с трехдневной малярией.
- Ø Отличительная особенность - начало приступов в вечерние и ночные часы.
- Ø Длительность болезни около 2 лет, однако, описаны рецидивы болезни, возникавшие через 3-4 года.

Осложнения.

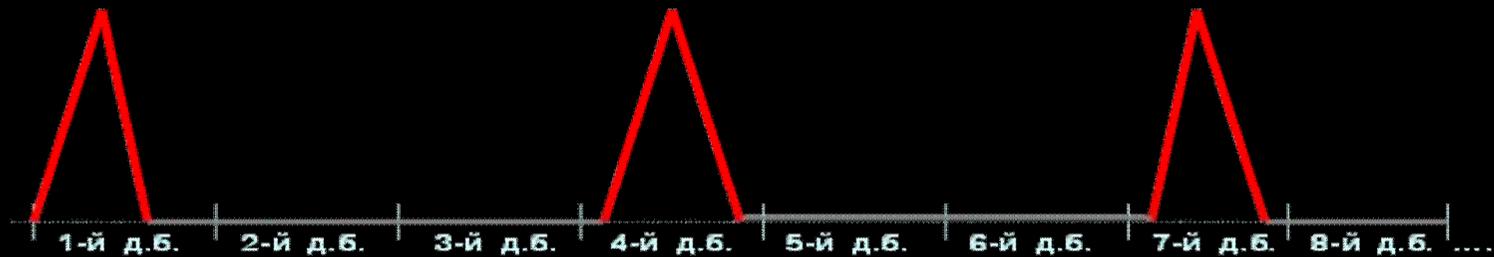
- Ø Большую опасность представляют злокачественные формы малярии: церебральная (малярийная кома), инфекционно-токсический шок (алгидная форма), тяжелая форма гемоглобинурийной лихорадки.

Типы температурных кривых

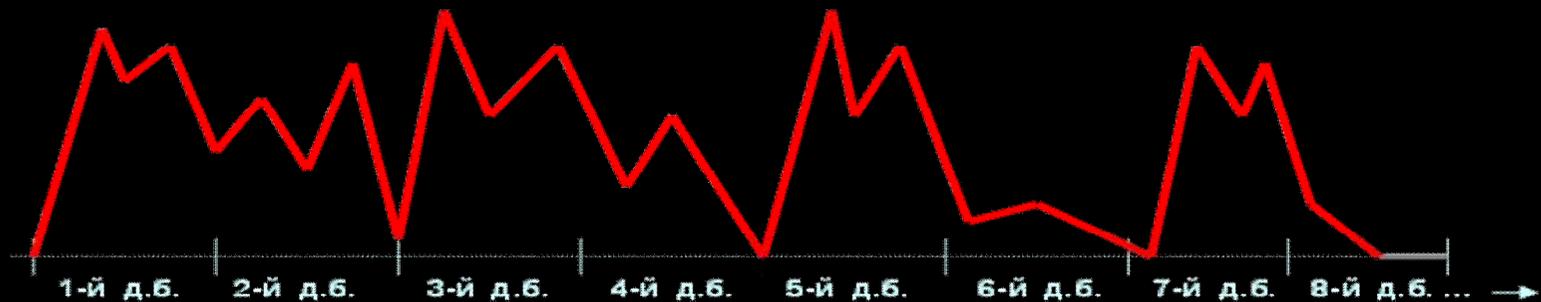
P. vivax-малярия
P. ovale-малярия



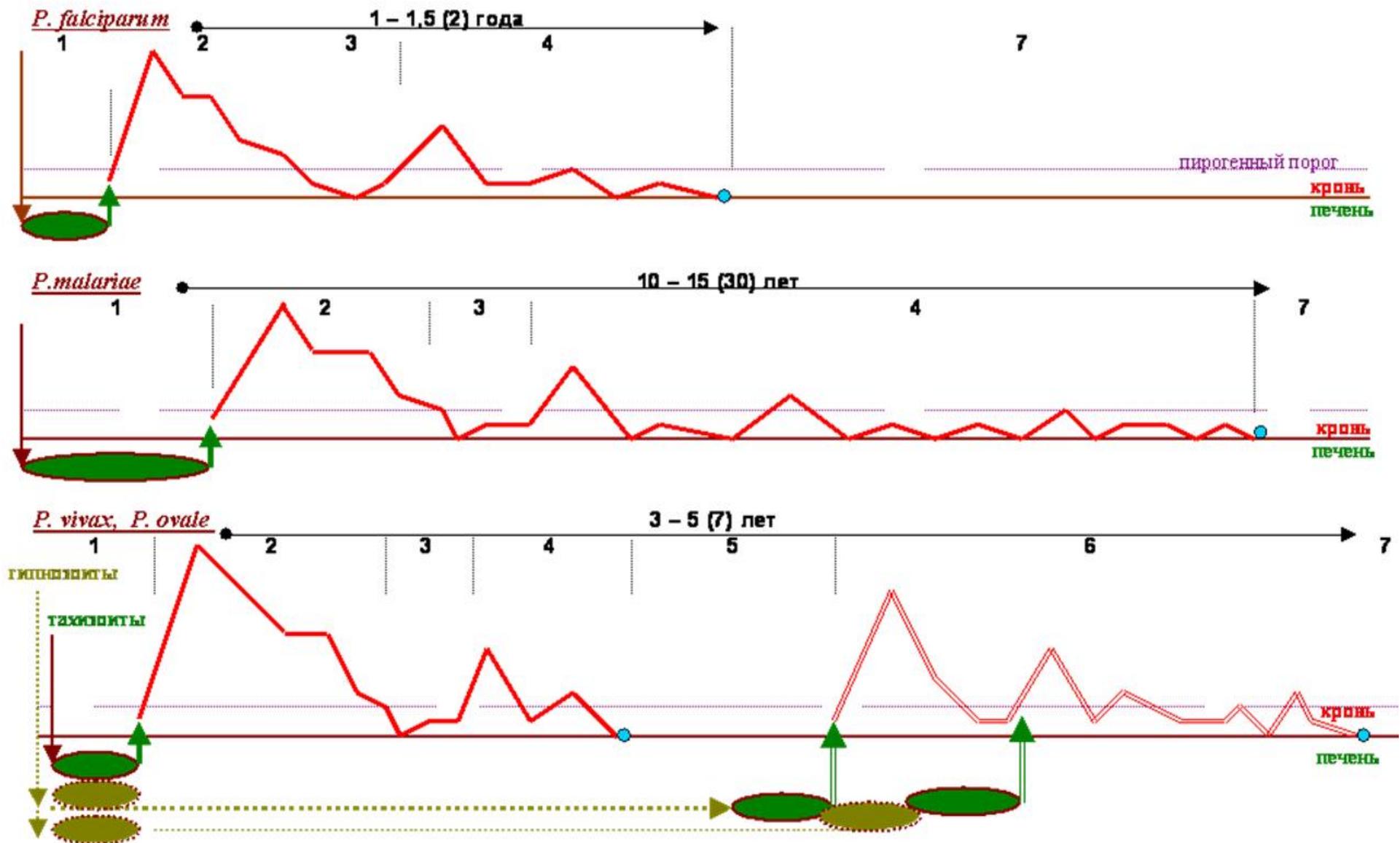
P. malariae- (четырёхдневная) малярия



P. falciparum- (тропическая) малярия



Стадии инфекционного процесса



ФАЗЫ:

1 – инкубация (первичный латент); 2 – первичные проявления; 3 – короткий межрецидивный период; 4 – ранние (эритроцитарные) рецидивы; 5 – длительный межрецидивный период (вторичный латент); 6 – поздние (экзоэритроцитарные) рецидивы; 7 – реконвалесценция.

ОСНОВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ МАЛЯРИИ

Специфические:

- Ø Малярийная кома
- Ø ИТШ
- Ø Анемия
- Ø Острая почечная и печёночная недостаточность
- Ø ДВС-синдром
- Ø Острая дыхательная недостаточность (РДСВ)
- Ø Психозы
- Ø Гемоглобинурия

Неспецифические:

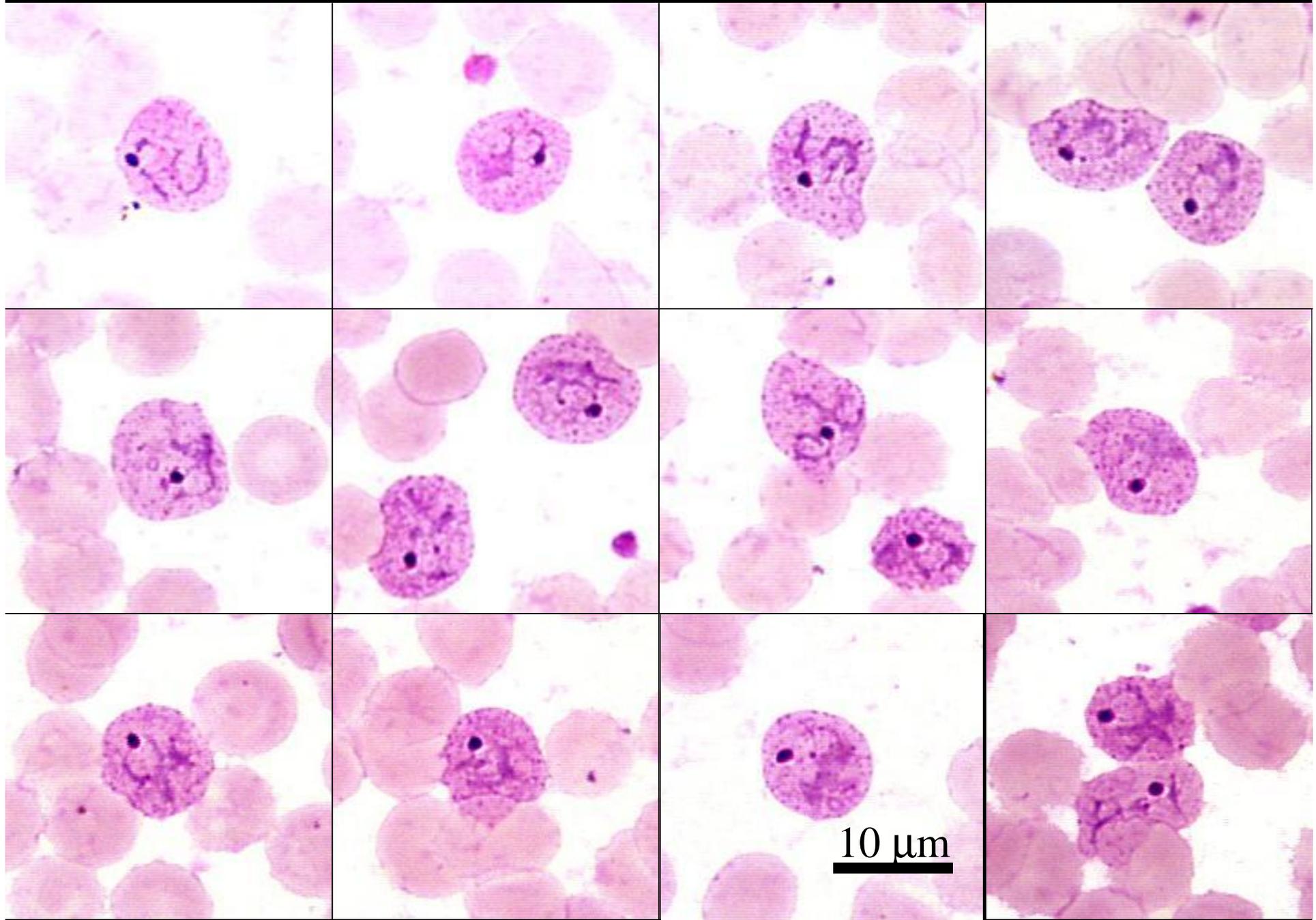
- Ø Пневмония
- Ø Трофические расстройства
- Ø Абсцессы
- Ø Пиелонефрит
- Ø Стоматит

*Специфические осложнения развиваются на 1-2 нед. болезни при злокачественной *P.falciparum*-малярии у неиммунных пациентов*

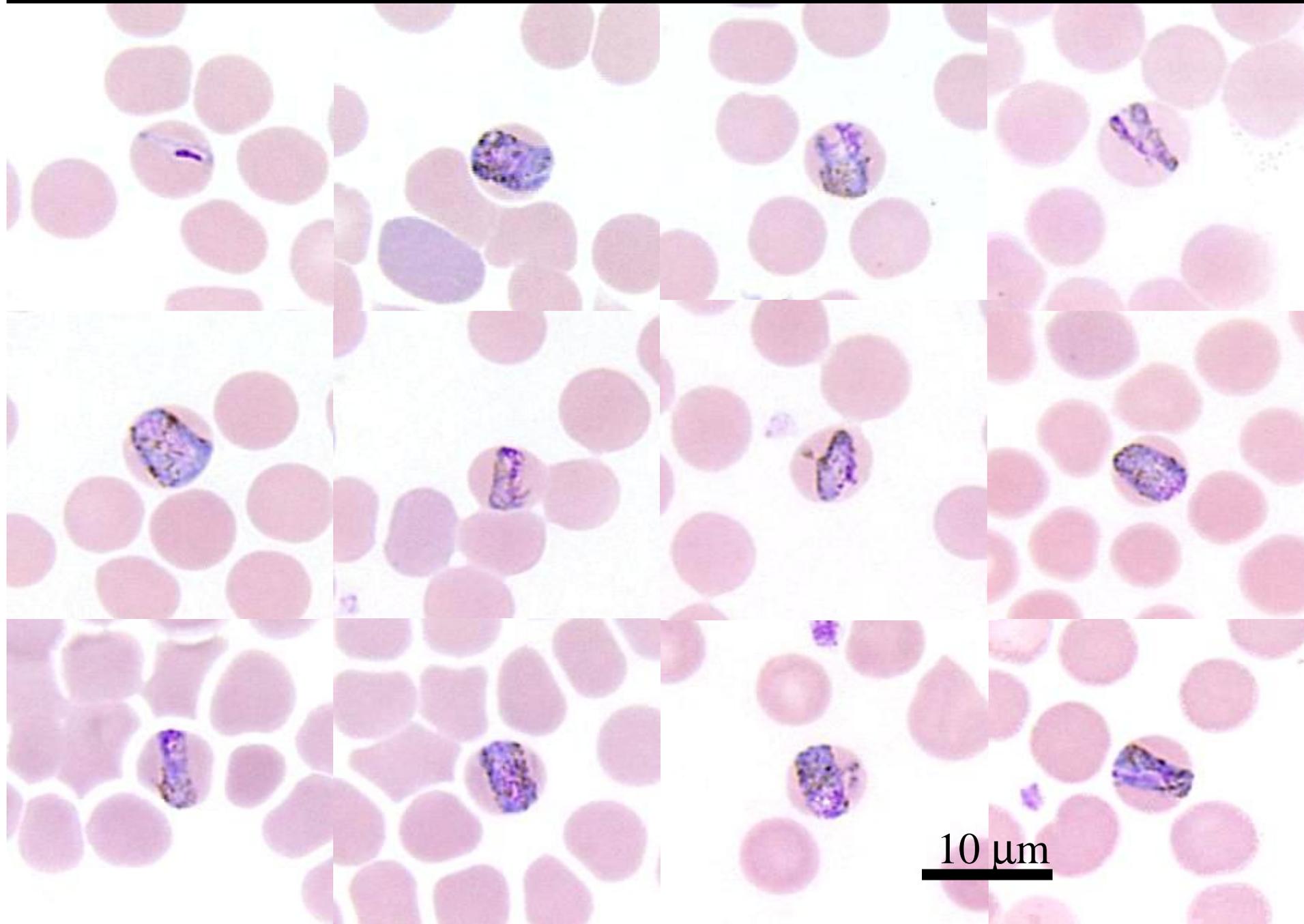
Диагностика малярии

- ∅ Диагноз ставится на основе выявления паразитов в мазках крови.
- ∅ Традиционно используют два типа мазков с окраской их по методу Романовского — Гимзы - тонкий и толстый (или так называемую «толстую каплю»)
- ü Тонкий мазок позволяет с большей надёжностью определить разновидность малярийного плазмодия, поскольку внешний вид паразита (форма его клеток) при данном типе исследования лучше сохраняется.
- ü Толстый мазок позволяет микроскописту просмотреть больший объём крови, поэтому этот метод чувствительнее, но внешний вид плазмодия при этом изменяется, что не позволяет легко различать разновидности плазмодия.
- ∅ Поставить диагноз на основе микроскопического исследования зачастую бывает затруднительно, так как незрелые трофозоиты разных видов малярийного плазмодия плохо различимы, и обычно необходимо несколько плазмодиев, находящихся на разных стадиях созревания, для надёжной дифференциальной диагностики.
- ∅ В настоящее время используются также быстрые диагностические тесты (RDT, Rapid Diagnostic Tests) с использованием иммунохимических наборов (более дорогие, но дающие результат через 5—15 минут и не требующие использования микроскопа) и тесты с помощью ПЦР (наиболее дорогие, но наиболее надёжные)

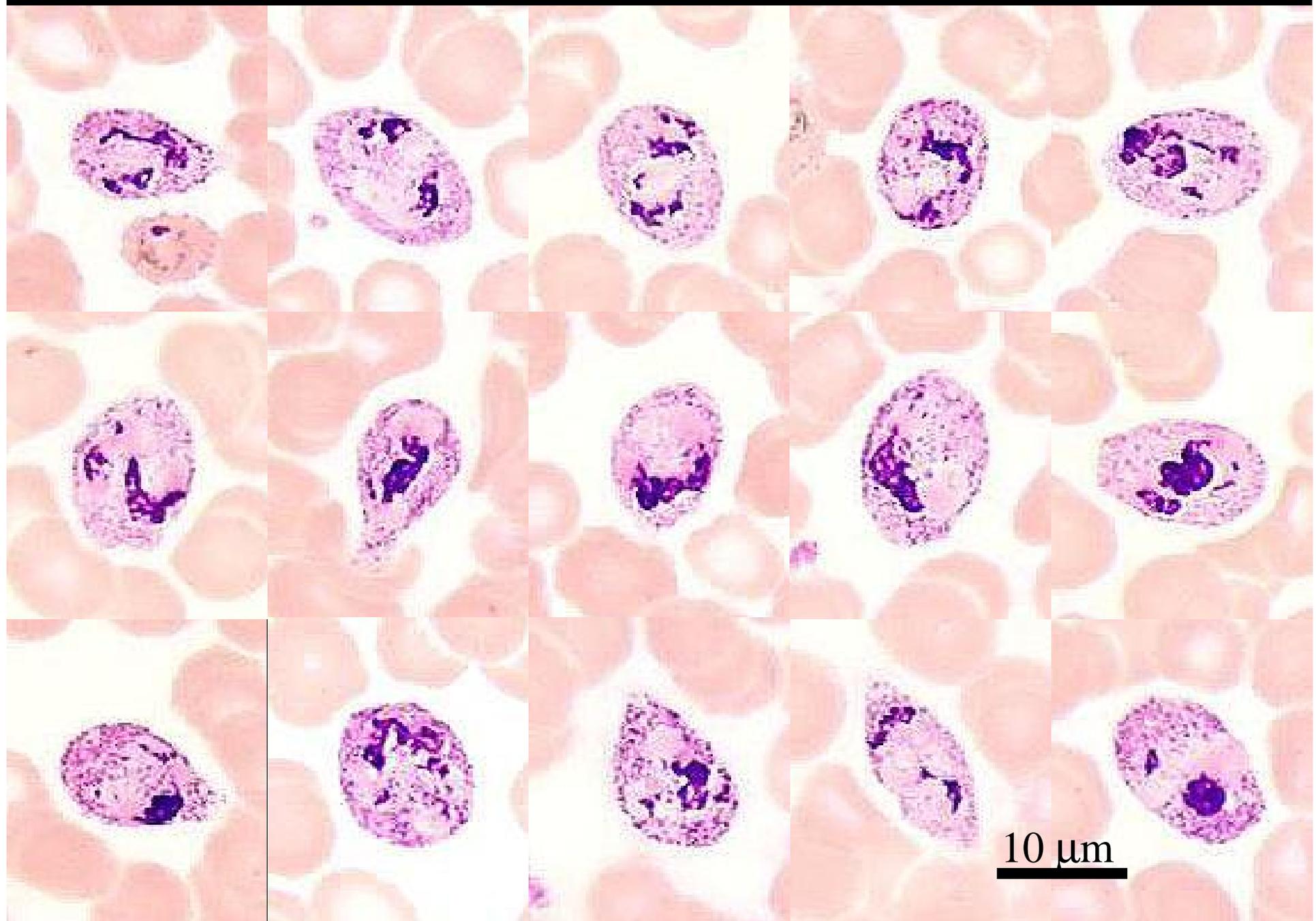
Трофозоиты *Plasmodium vivax*



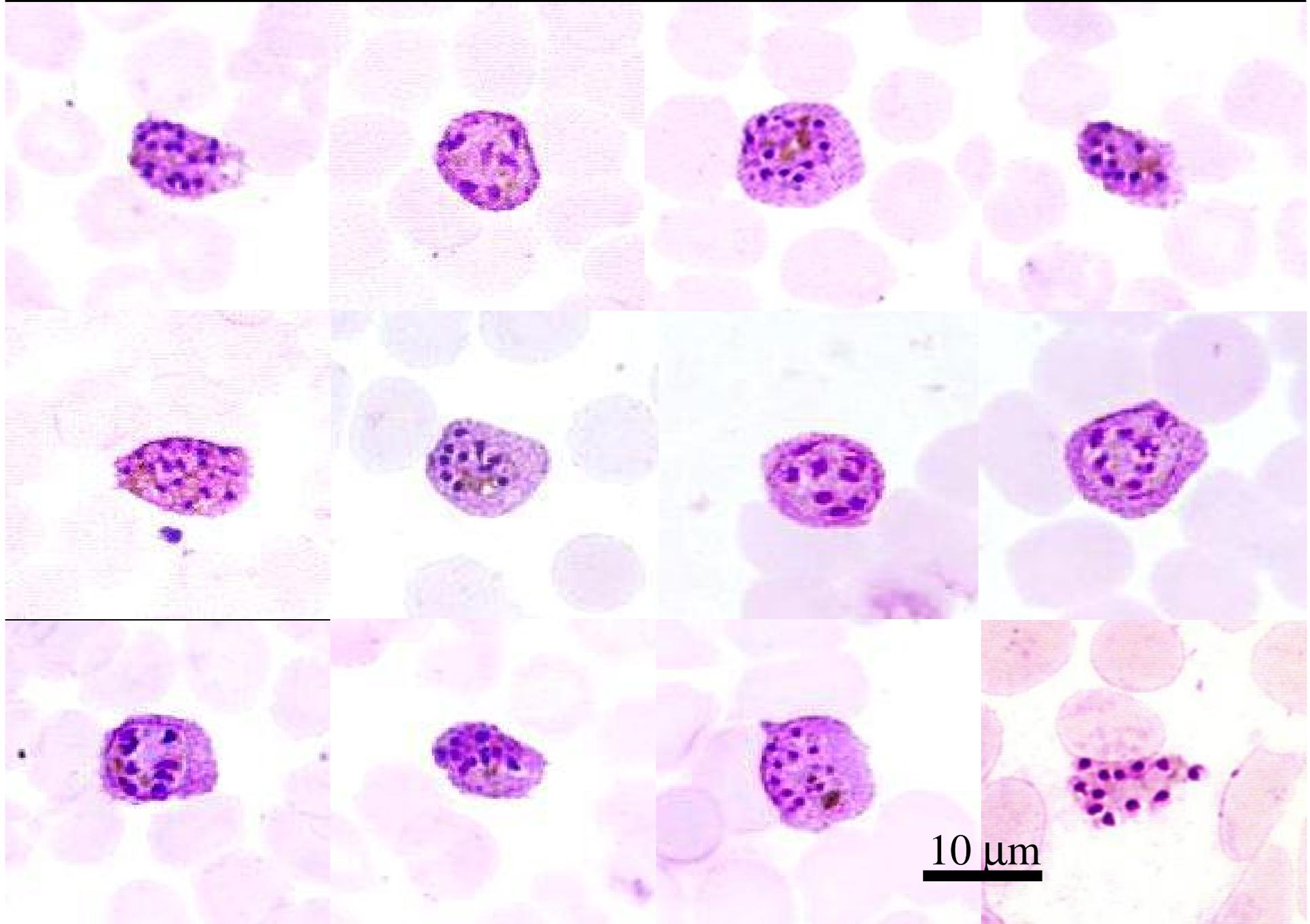
Трофозиты *Plasmodium malariae*



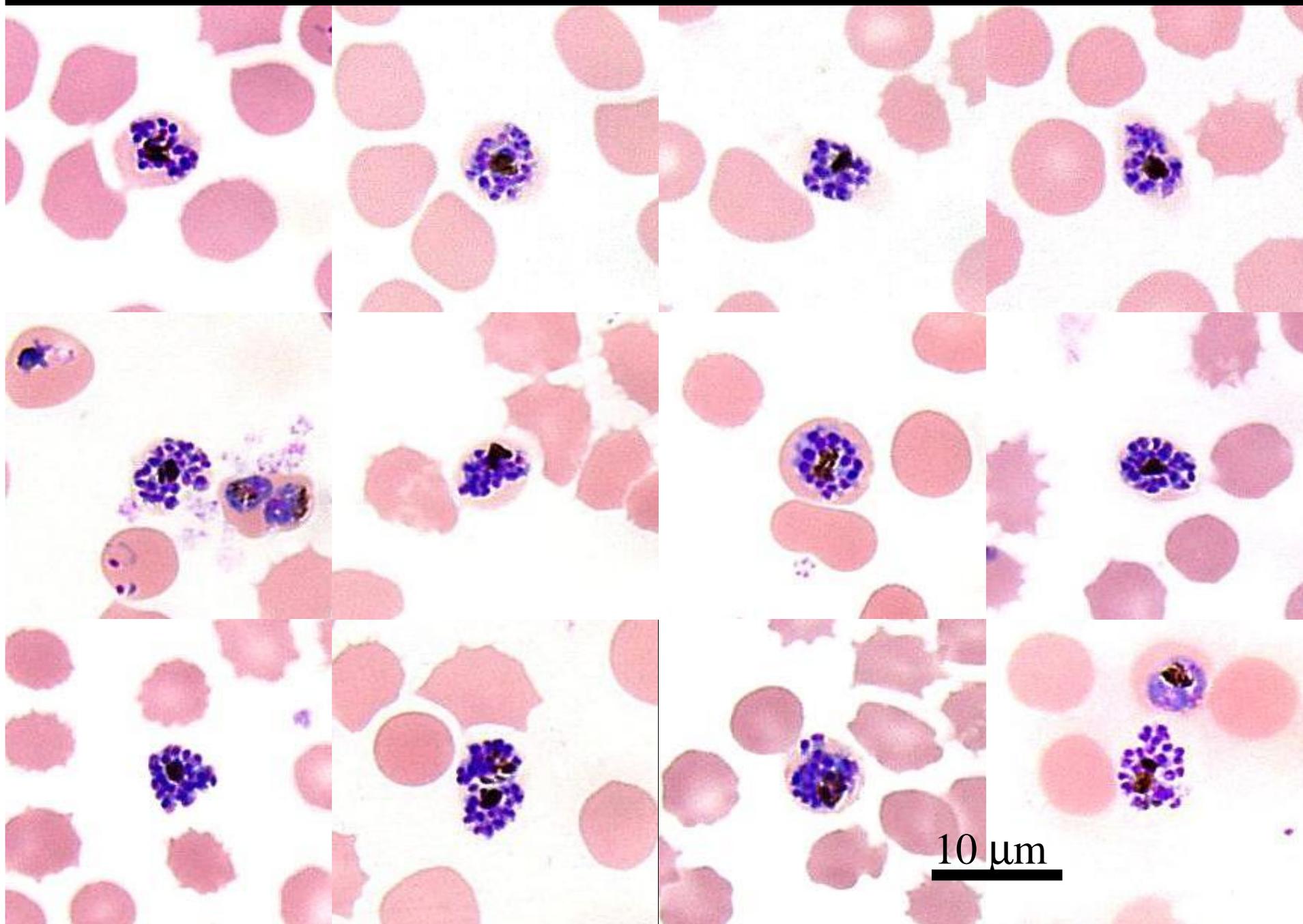
Трофозиты *Plasmodium ovale*



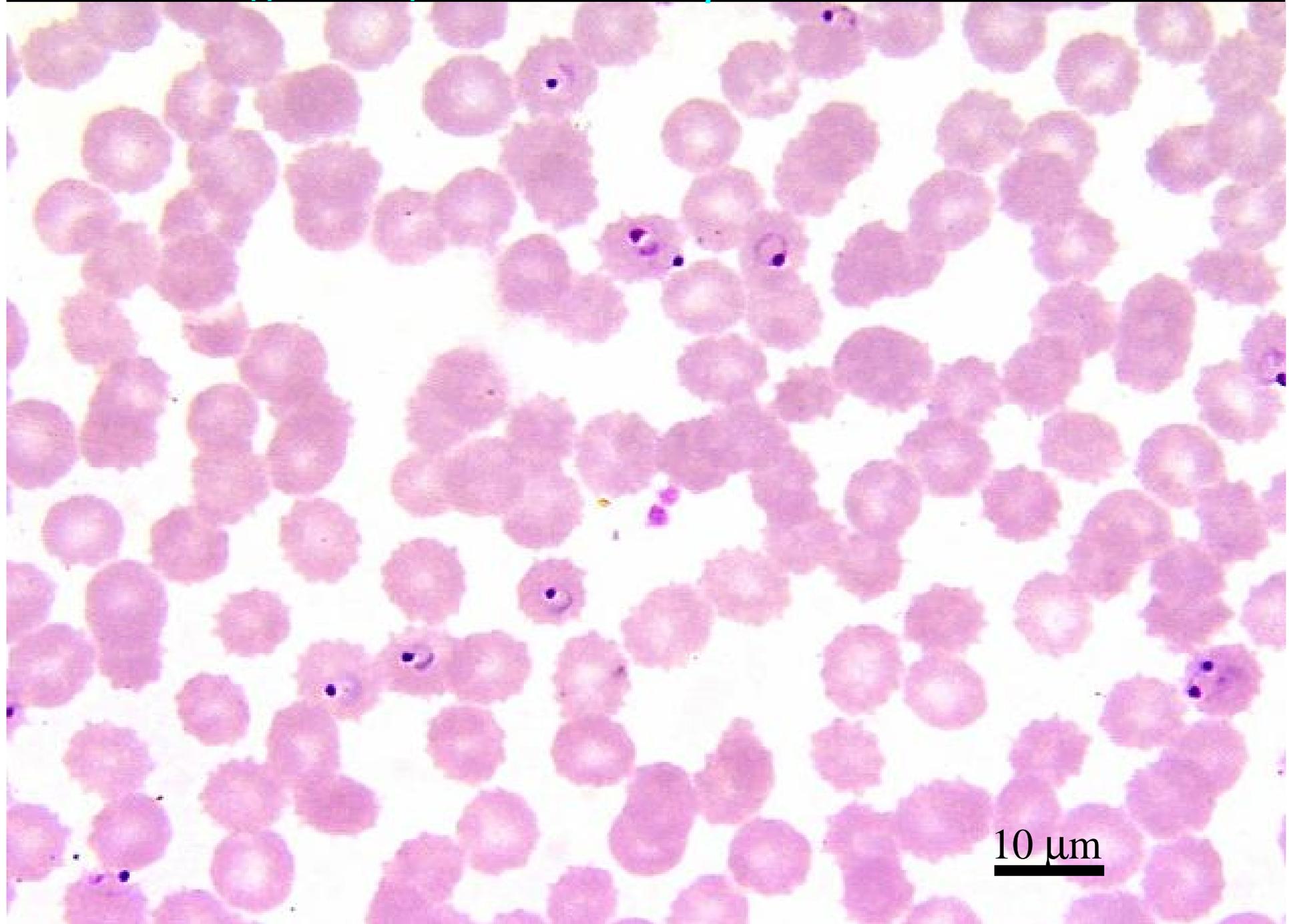
Эритроцитарные шизонты *Plasmodium vivax*



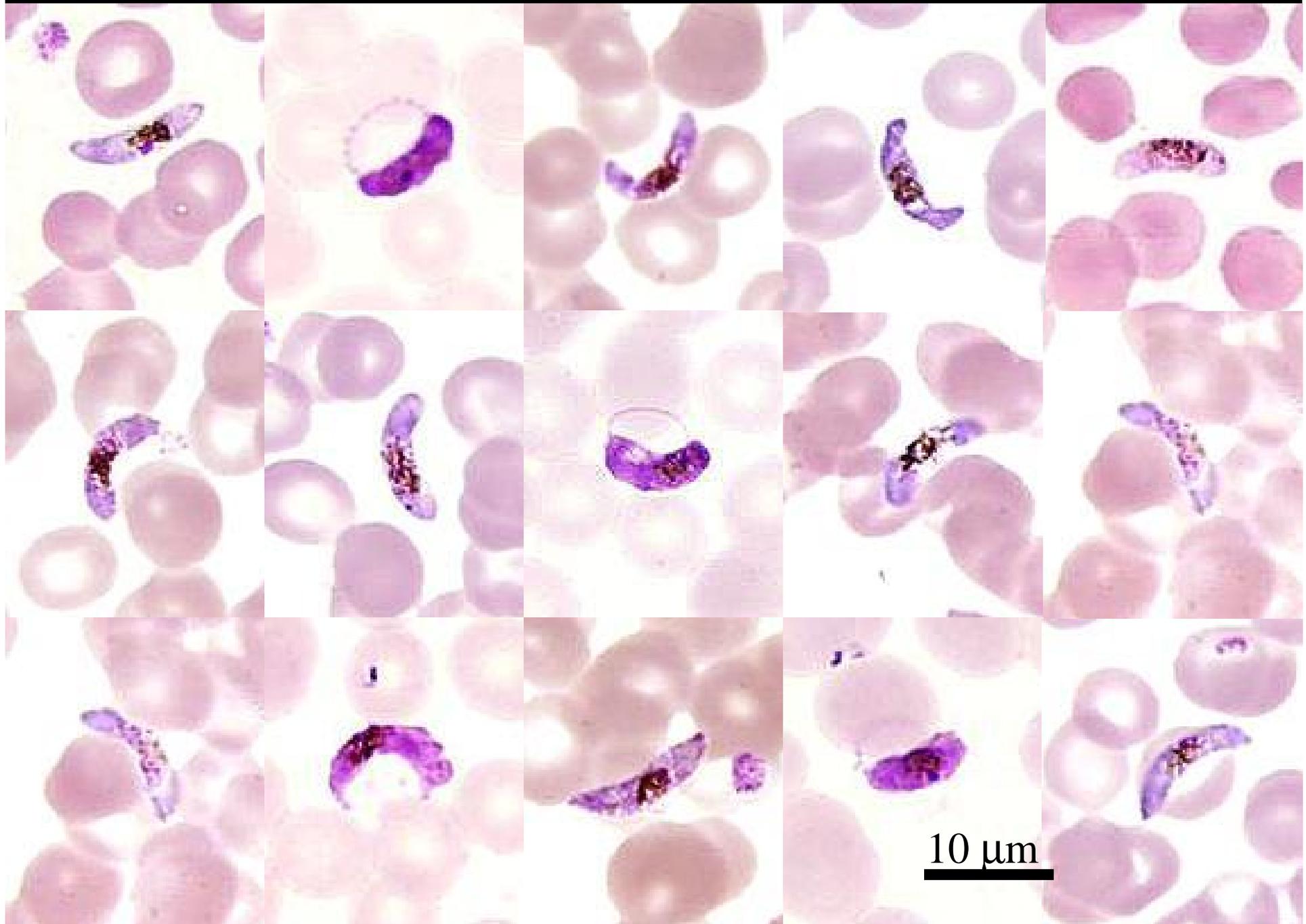
Эритроцитарные шизонты *Plasmodium falciparum*



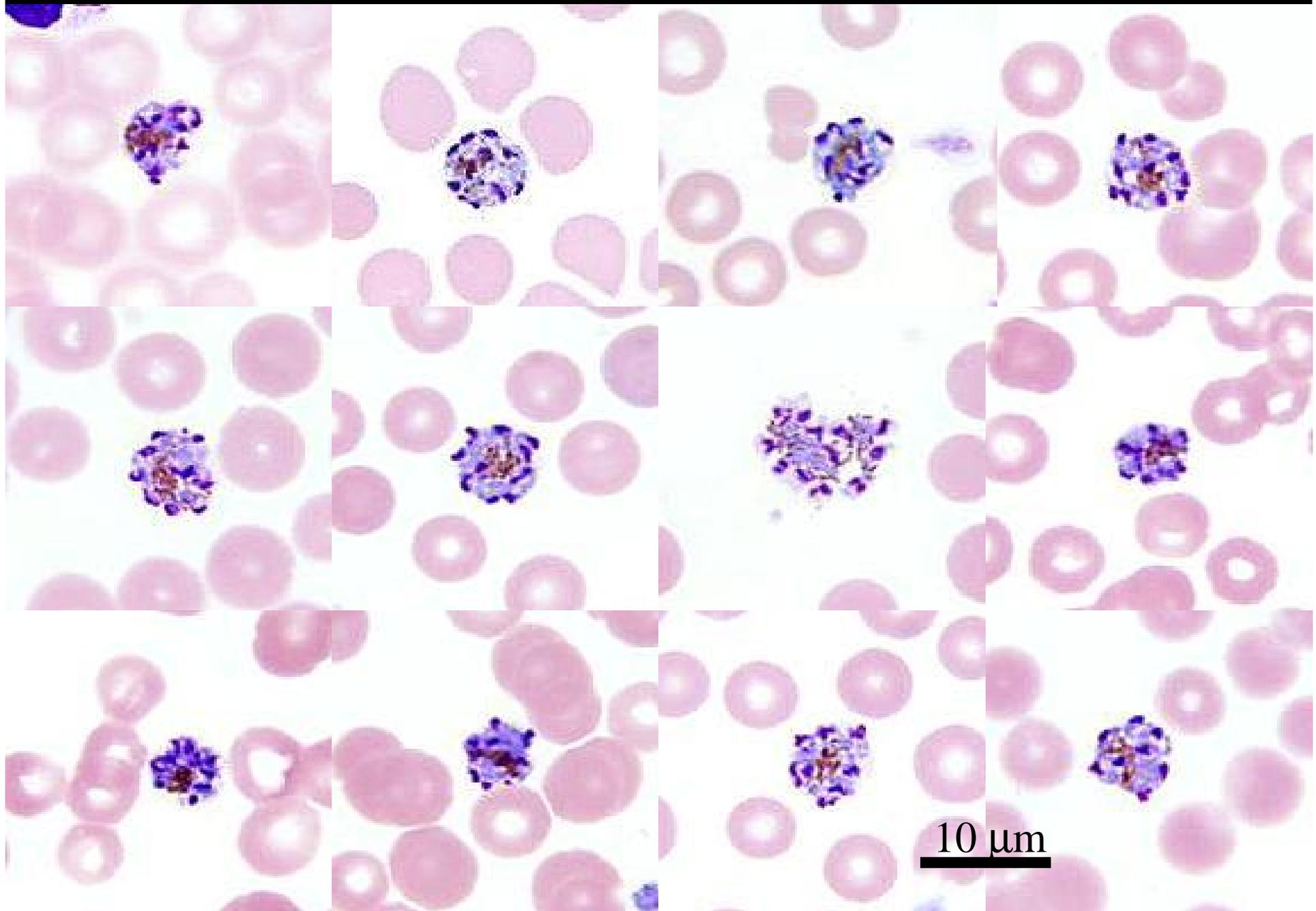
Стадия кольца *Plasmodium falciparum*



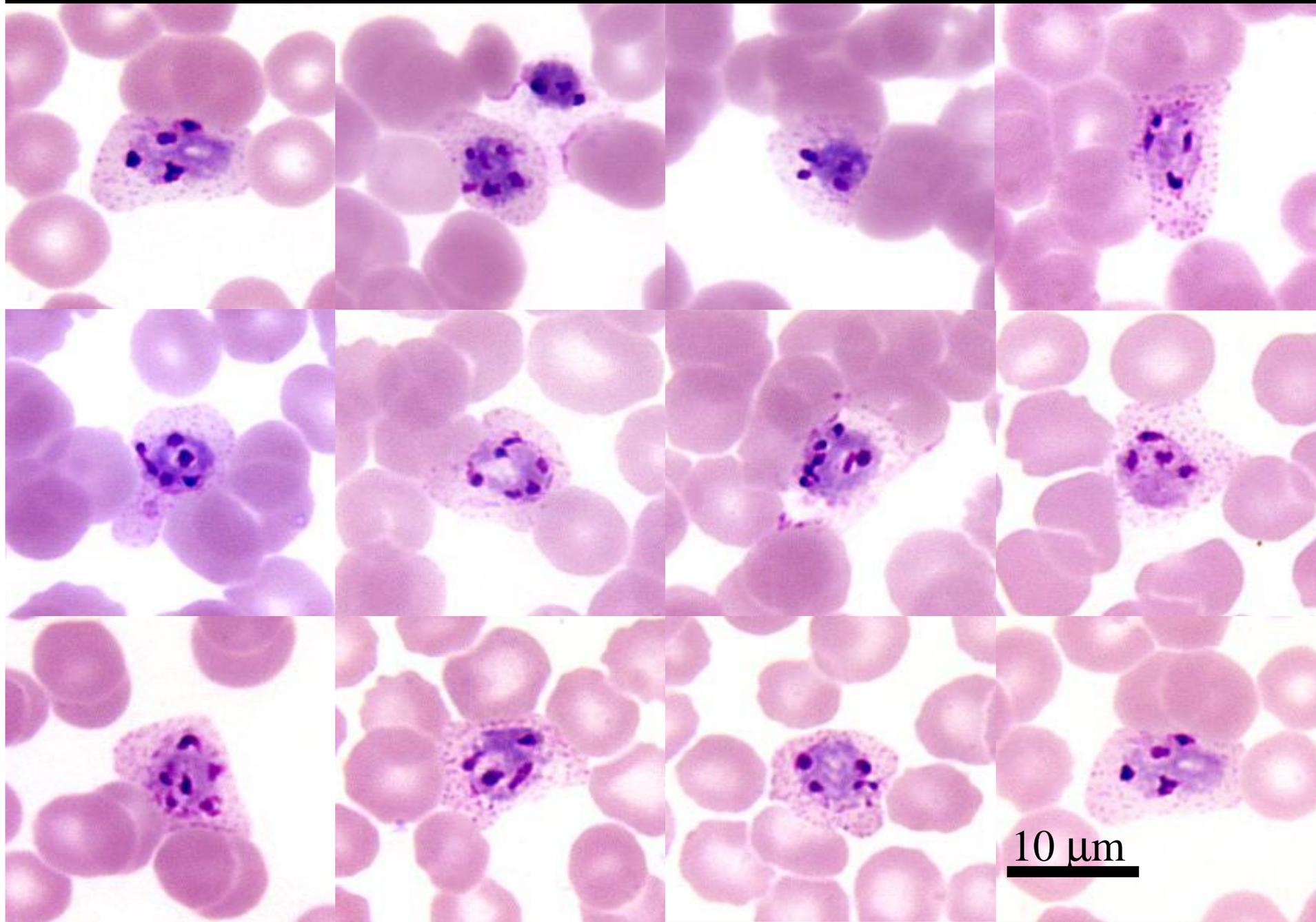
Гаметоциты *Plasmodium falciparum*



Эритроцитарные шизонты *Plasmodium malariae*



Эритроцитарные шизонты *Plasmodium ovale*



Лечение малярии



- ❌ Первым известным лекарством стало растение Кингао (*Artemisia annua* L), которое содержит артемизинин, первое упоминание о котором найдено в работе Ге Конга 340 г. до н. э.
- ❌ Выдающийся испанский историк-натуралист Бернабе Кобо, иезуитский миссионер и писатель, сыграл значительную роль в истории хинина — иезуитской коры, как её поначалу называли — дав её первое описание; в 1632 году он же первым привез её в Европу.
- ❌ Первым европейцем которым вылечили являлась графиня Чинchon, жена вице-короля Перу. Она получила заражение в долине Ланавара на побережье Тихого Океана. Излечилась она принятием коры хинного дерева, растертой в порошок.
- ❌ Саму кору вице-королю доставил Диего де Торрес Васкес, коррехидор долины Лоха (Loja) возле провинции Кито (Эквадор), которому её добыли подчиненные ему индейцы — потомки инков из Уритусинга, знавшие о свойствах коры, как лекарства (сама болезнь «перемежающаяся лихорадка» у индейцев кечуа называлась *Chuscchuni chuscchuhuanmi chuscchum harihuan chuscchu Manchayani*;
- ❌ Сам граф широко раструбил об излечении своей жены, а графиня, вернувшись в Испанию, раздавала порошок из коры своим подругам и знакомым, и лекарство стало известным, как «порошок графини». Спустя несколько лет иезуиты, действовавшие в Перу, переправили кору в Рим, где её применяли в качестве лекарства от малярии, и благодаря им она стала известна по всей Италии.
- ❌ Так, Кардинал Хуан де Луго получил поручение от папы Иннокентия X собрать информацию о целебной коре *quinquina* (хинин — иезуитская кора). Затем её изучил папский придворный лекарь Габриель Фонсека, которого весьма заинтересовали свойства порошка. В результате лекарство прозвали «иезуитским», или «кардинальским» порошком, люди в Риме какое-то время называли его «порошком де Луго».
- ❌ Однако активный ингредиент, хинин, был выделен из коры лишь в 1820 году французскими химиками Пьером Пеллетье и Жозефом Каванту.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ различают:

- ∅ Препараты для купирования клинических признаков малярии (лихорадки).
- ∅ Препараты для радикального лечения малярии.
- ∅ Препараты для личной химиопрофилактики - радикальные (каузальные) и клинические (паллиативные).
- ∅ Препараты для общественной профилактики.
- ∅ Препараты для межсезонной профилактики.

Классификация противомалерийных препаратов

Химическая группа	Препарат	Чувствительные формы плазмодия
<i>Хинолины</i>	Хлорохин	Шизонты - быстрое действие. Гаметоциты - умеренная активность.
	Гидроксихлорохин	
	Хинин	
	Хинидин	
	Мефлохин	Шизонты
	Примахин	Преимущественно тканевые формы и гаметоциты
<i>Бигуаниды</i>	Прогуанил	Тканевые формы. Шизонты - медленное действие. Умеренная споронтоцидная активность
	Хлорпрогуанил	
<i>Диаминопиримидины</i>	Пириметамин	Тканевые формы. Шизонты - медленное действие. Умеренная споронтоцидная активность.
<i>Фенантренметанаты</i>	Галофантрин	Шизонты
<i>Терпенлактоны</i>	Артемизинин и его производные	Шизонты
<i>Гидроксинафтахиноны</i>	Атовахон	Шизонты (в сочетании с прогуанилом или доксициклином).
<i>Сульфаниламиды</i>	Сульфадоксин	Шизонты (в сочетании с пириметамином)
<i>Тетрациклины</i>	Тетрациклин	Шизонты. Тканевые формы - умеренная активность.
	Доксициклин	
<i>Сульфоны</i>	Дапсон	Шизонты (в сочетании с пириметамином)

Противомалярийные препараты :

1. Шизотропные (шизонтоцидные) ЛС - на бесполое формы:

∅ А. Гематошизотропные (кровяные шизонтоциды, протозоацидные) активны в отношении бесполой эритроцитарных форм - прекращают их развитие в эритроцитах или препятствуют ему (купируют клинику). хинин, хлорохин (хингамин), бигумаль (прогуанил), пириметамин (хлоридин), мефлохин, дапсон.

∅ Б. Гистошизотропные (тканевые, или внеэритроцитарные шизонтоциды)

- а) влияющие на преэритроцитарные (первичные тканевые) формы в печени – примахин, пириметамин (хлоридин);

- б) влияющие на параэритроцитарные (вторичные тканевые) формы, которые сохраняются в организме вне эритроцитов в латентном состоянии на протяжении периода, предшествующего отдаленным проявлениям малярии, вызываемой *Pl. vivax* и *Pl. Ovale* (болезнь Брилля) - примахин, пириметамин (хлоридин), хиноцид.

Их используют для причинной химиопрофилактики малярии, предупреждения появления кровяных форм плазмодиев и рецидивов заболевания.

2. Гамонтотропные ЛС - на половые формы в период их развития в крови зараженного человека - хиноцид, примахин, бигумаль, пириметамин (хлоридин).

Классификация (по хим.строению – из Регистра):

А. Гематошизотропные (все - купируют клинику малярии):

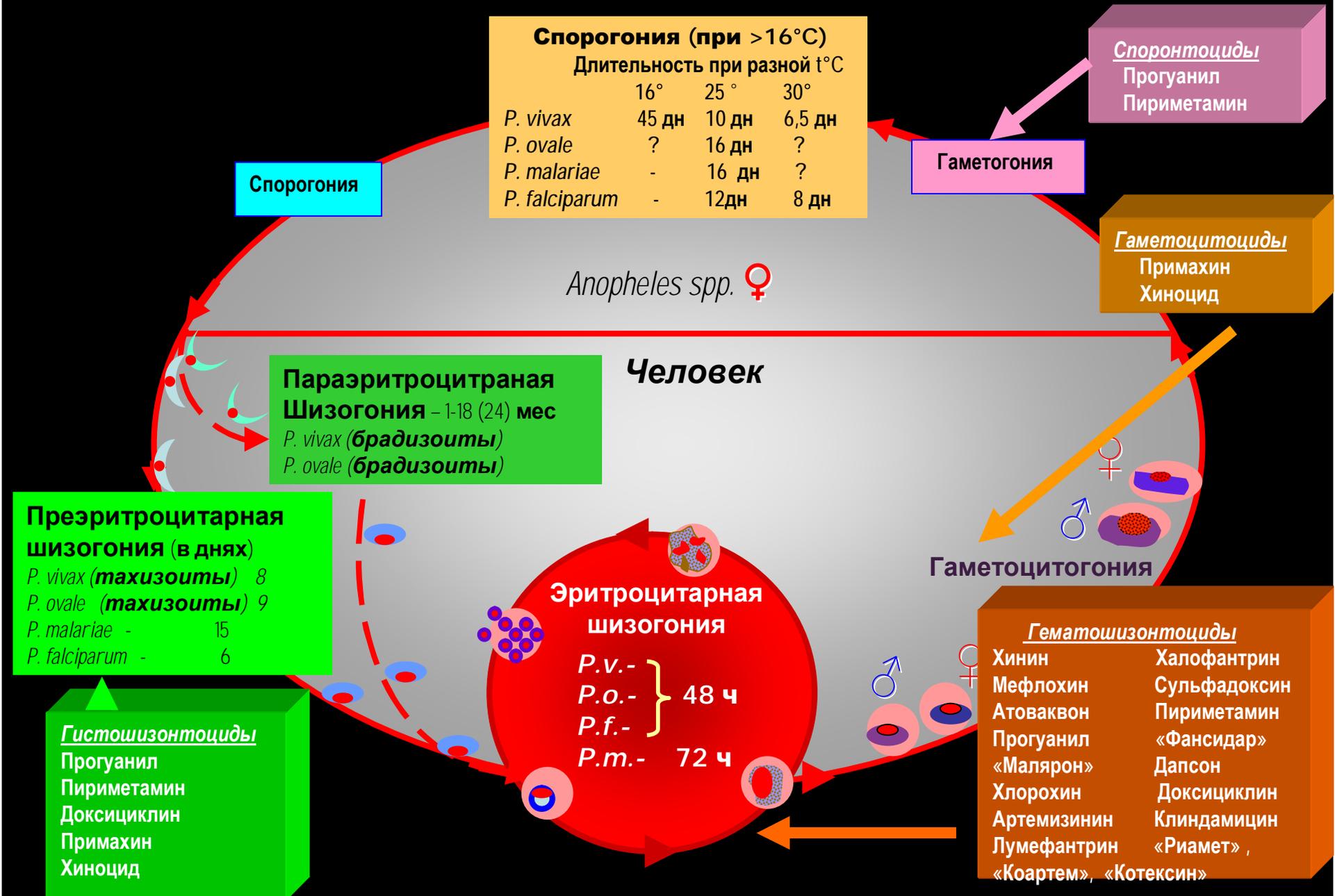
- ∅ Препараты хинина – Хинин (нарушает функции лизосом и блокирует синтез ДНК в клетках плазмодиев)
- ∅ 4-амино-хинолины (тормозят синтез ДНК и нарушают внутриклеточный обмен у эритроцитарных форм плазмодиев, вызывая дефицит аминокислот и образование цитолизосом) – Хлорохин (Делагил, Хингамин) - клиническая личная профилактика, Гидроксихлорохин (Плаквенил)
- ∅ 9-амино-акридины - Акрихин
- ∅ Сульфаниламиды (нарушают биосинтез фолиевой кислоты) - Сульфазин, Сульфадиметоксин, Сульфапиридазин,
- ∅ Сульфоны – Диафенилсульфон (Дапсон)
- ∅ Диамино-пиримидины (нарушают биосинтез фолиевой кислоты) – Пириметамин (Дараприм, Хлоридин) - личная и общественная профилактика

Классификация (по хим.строению – из Регистра):

Б. Гистошизотропные:

- ∅ 8-амино-хинолины (угнетают функции митохондрий внеэритроцитарных форм плазмодиев) – **Примахин** (Примаквин) - для радикального лечения, общественной и межсезонной профилактики.
- ∅ Диамино-пиримидины (нарушают биосинтез фолиевой кислоты) – **Пириметамин*** (Дараприм, Хлоридин) - клиническая и радикальная личная и общественная профилактика

ТИПЫ ДЕЙСТВИЯ ОСНОВНЫХ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ



Хинин — алкалоид коры хинного дерева.

- ∅ В медицинской практике для лечения малярии используют соли хинина (хинин гидрохлорид, хинин сульфат, хинин дигидрохлорид).
- ∅ Механизм действия хинина не совсем ясен. Считают, что он влияет на мембраны плазмодиев, угнетает тканевое дыхание и уменьшает синтез нуклеиновых кислот.
- ∅ Хинин гидрохлорид и хинин сульфат назначают внутрь (в 2-3 приема). Соли хорошо и быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта.
- ∅ Хинин дигидрохлорид вводят глубоко в подкожную клетчатку (но не в мышцы). При крайне тяжелом течении болезни делают первую инъекцию внутривенно, для чего препарат разводят в 20 мл 40% раствора глюкозы или в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Раствор предварительно подогревают до $+35^{\circ}\text{C}$ и вводят внутривенно очень медленно.
- ∅ Большая часть введенной дозы хинина быстро биотрансформируется в печени и выводится с мочой из организма.

Хинин — алкалоид коры хинного дерева.

Нежелательные побочные эффекты

- ∅ Препарат токсичен. Возможно развитие синдрома, получившего название цинхонизм. К его симптомам относят: звон в ушах, головную боль, тошноту, нарушения зрения.
- ∅ Опасным осложнением, возникающим при лечении хинином, является идиосинкразия, которая проявляется эритемой, крапивницей, гипертермией, спазмом бронхов.
- ∅ Хинин может вызывать аритмии по типу желудочковой тахикардии, резкое снижение артериального давления.
- ∅ У лиц с повышенной чувствительностью хинин вызывает нарушения периферической крови: тромбоцитопению, гемолитическую анемию.
- ∅ Препарат противопоказан при заболеваниях среднего и внутреннего уха, беременности.
- ∅ В детской практике его используют редко.

Хинин — алкалоид коры хинного дерева.

Показания

- ∅ Он обладает сравнительно низкой противомаларийной активностью.
- ∅ Большим преимуществом хинина является быстрое развитие эффекта.
- ∅ Наибольший интерес хинин представляет для купирования и для лечения тропической малярии, устойчивой к хингамину, а также при множественной устойчивости.

Хлорохин (хингамин, делагил)

Фармакодинамика

∅ **Механизм действия связан с его** способностью уплотнять оболочки лизосом плазмодиев, что нарушает переваривание гемоглобина, **захватываемого эритроцитарными формами малярийных паразитов.**

∅ Он способен также нарушать редупликацию **нуклеиновых кислот.**

Эффекты:

∅ Противомаларийный

∅ Медленный иммунодепрессивный,
противовоспалительный

Хлорохин (хингамин, делагил)

Фармакокинетика

- ∅ Из желудочно-кишечного тракта хингамин всасывается быстро и почти полностью.
- ∅ При этом пути введения препарат накапливается в плазме в максимальных концентрациях через 1-2 ч.
- ∅ Около половины вещества вступает в связь с белками плазмы.
- ∅ В больших концентрациях хингамин обнаруживается и в тканях.
- ∅ Выделяется хингамин из организма медленно.
- ∅ Для снижения его концентрации в плазме на 50% требуется около 3 дней.
- ∅ Основной путь выведения хингамина и его метаболитов - почки.
- ∅ Около 70% препарата выделяется в неизменном виде.
- ∅ Скорость элиминации препарата возрастает в кислой среде и снижается при щелочной реакции мочи.

Хлорохин (хингамин, делагил)

Показания

- ∅ Главным в его противомаларийном эффекте является гематошизотропное действие, направленное на эритроцитарные формы плазмодиев.
- ∅ В этом отношении он превосходит все другие противомаларийные препараты.
- ∅ Хингамин применяют для лечения острых проявлений всех видов малярии и для химиопрофилактики.
- ∅ Лихорадка проходит через 24—48 часов, плазмодии исчезают из крови через 48—72 часа. Более быстрое купирующее действие препарат проявляет при малярии, вызванной *Pl. vivax* и *Pl. ovale*, несколько замедленное — при тропической малярии.
- ∅ Хингамин используют для лечения тканевых форм дизентерийной амебы
- ∅ Кроме того, он эффективен (очевидно, вследствие иммунодепрессивных свойств) при коллагенозах (например, при ревматоидном артрите).

Хлорохин (хингамин, делагил)

Противопоказания

- Ø Хингамин противопоказан больным с псориазом, так как может спровоцировать обострение заболевания.
- Ø *P. vivax* в Новой Гвинее, Индонезии, Мьянме (Бирме), Вануату. *P. falciparum* – в Африке.
- Ø Психозы
- Ø Беременные женщины
- Ø Гиперчувствительность
- Ø Нарушения функции печени и почек
- Ø Выраженные поражения сердечной мышцы (с нарушением ритма)
- Ø Болезни крови
- Ø Порфиринурия
- Ø Заболевания сетчатки и роговицы глаза

Хлорохин(хингамин, делагил)

Побочные эффекты возникают главным образом при длительном применении хингамина в больших дозах (при лечении коллагенозов).

- ∅ Дерматит
- ∅ Диспепсических явлений
- ∅ Головокружений.
- ∅ Тяжелым осложнением являются нарушения зрения (включая ретинопатию).
- ∅ Редко отмечается лейкопения, угнетение функции печени, поэтому при длительном применении хингамина требуется контроль за состоянием зрения, функцией печени и кроветворением.

Гидроксихлорохин (плаквенил)

Фармакодинамика:

- ∅ Нарушает редупликацию ДНК, синтез РНК и утилизацию гемоглобина эритроцитарными формами плазмодия.

Фармакокинетика:

- ∅ После приема внутрь быстро и полностью всасывается.
- ∅ Стах достигается через 1-2 часа.
- ∅ Накапливается в тканях с высоким уровнем анаболизма: печень, почки, легкие, селезенка (в этих органах концентрация превышает плазменную в 200-700 раз), ЦНС, эритроцитах, лейкоцитах и тканях, богатых меланином.
- ∅ Проходит через плацентарный барьер.
- ∅ Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов.
- ∅ $T_{1/2}$ - 120 ч.
- ∅ Экскретируется преимущественно почками (до 25% в неизменном виде) и с фекалиями (менее 10%).

Гидроксихлорохин (плаквенил)

Показания:

∅ малярия, РА, СКВ, синдром Шегрена.

Противопоказания:

∅ гиперчувствительность, поражение печени, почек, костного мозга, ЦНС и сердца, патология сетчатки, психоз, порфирия, беременность, кормление грудью (на время лечения прекращают), детский возраст (исключается длительная терапия).

Побочное действие:

∅ эмоциональная лабильность, головная боль, нистагм, судороги, отек роговицы, диспигментация сетчатки, атрофия зрительного нерва, уменьшение проводимости и сократимости миокарда, нарушение нейромышечной проводимости, понижение массы тела, алопеция, диспепсия, апластическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия (у пациентов с дефицитом глюкозо-6-ФДГ), дерматиты.

Гидроксихлорохин (плаквенил)

Передозировка

- Ø Симптомы: головная боль, головокружение, изменение зрения, сердечно-сосудистая недостаточность, различные нарушения проводимости, желудочковые аритмии, расстройства сознания.
- Ø Лечение: многократное промывание желудка (до чистых промывных вод), назначение активированного угля, поддержание жизненно важных функций.

Меры предосторожности

- Ø На протяжении всего курса необходим постоянный контроль за функцией зрения и клеточным составом крови.

Способ применения и дозы: внутрь.

- Ø Малярия: в первый день 0,8 г и через 6-8 ч - 0,4 г; на вторые и третьи сутки - по 0,4 г однократно.
- Ø Ревматоидный артрит, системная красная волчанка, коллагенозы: по 0,2 г 2 раза в сутки.

БИГУМАЛЬ (прогуанил)

Фармакодинамика

- Ø Механизм действия объясняют блокированием фермента дигидрофолатредуктазы, что нарушает восстановление, и следовательно, активацию фолиевой кислоты.

Нежелательные эффекты.

- Ø Развиваются редко. Иногда отмечают в периферической крови лейкоцитоз со сдвигом в сторону молодых форм лейкоцитов. У некоторых больных (чаще при приеме препарата натошак) могут наблюдаться диспепсические явления.

Показания

- Ø Препарат действует преимущественно на бесполое формы плазмодиев всех видов малярии. По своей шизонтоцидной активности бигумаль уступает 4-аминохинолинам, эффект развивается медленно. Препарат оказывает также слабое спорозонтоцидное действие.
- Ø Бигумаль назначают внутрь после еды; при бессознательном состоянии или рвоте препарат вводят внутривенно на 0,5-0,6% растворе натрия хлорида. В вену его надо вводить в подогретом состоянии; при охлаждении могут образоваться кристаллы.

Пириметамин (дараприм, хлоридин)

Фармакодинамика

- ∅ Ингибирует дигидрофолатредуктазу, нарушает образование тетрагидрофолиевой кислоты и останавливает катализируемые процессы (перенос одноуглеродистых фрагментов).

Фармакокинетика:

- ∅ Прием внутрь, Стах - через 2-7 ч.
- ∅ Длительно циркулирует в крови (в течение 1 нед после однократного применения).
- ∅ Накапливается в почках, печени, селезенке. $T_{1/2}$ - 92 ч.
- ∅ Выводится почками, частично в виде метаболитов.
- ∅ Небольшое количество экскретируется с грудным МОЛОКОМ



Пириметамин (дараприм, хлоридин)

Нежелательные эффекты.

- Ø Диспепсические явления,
- Ø Головная боль, головокружение,
- Ø Нарушения функции печени,
- Ø Боли в области сердца,
- Ø Мегалобластная анемия, лейкопения,
- Ø Тератогенное действие. Из-за последнего эффекта хлоридин противопоказан при беременности.

Пириметамин (дараприм, хлоридин)

Противопоказания:

- Ø гиперчувствительность,
- Ø заболевания кроветворных органов и почек,
- Ø I триместр беременности,
- Ø кормление грудью (на время лечения исключено),
- Ø грудной возраст (до 2 мес.).

Пириметамин (дараприм, хлоридин)

Показания

- ∅ В связи с медленно развивающимся действием хлоридина его применяют в основном с целью личной профилактики малярии.
- ∅ Влияет на бесполое эритроцитарные, тканевые преэритроцитарные формы и повреждает гамонты всех видов плазмодия, блокирует спорогонию в организме комара и препятствует циклическому распространению малярии; устойчивость плазмодий к пириметамину развивается быстро.
- ∅ Комбинации хлоридина с сульфаниламидами (сульфадиметоксином, сульфапиридазином и др.) используют для лечения острых форм малярии, в частности вызванных штаммами *Pf. falciparum*, резистентных к хлорохину.
- ∅ Хлоридин применяют также для профилактики и лечения токсоплазмоза и лейшманиоза.

Пириметамин (дараприм, хлоридин)

Способ применения и дозы:

- ∅ Химиопрофилактика малярии: внутрь (после еды) 1 раз в неделю: взрослым и детям старше 10 лет - 25 мг, детям от 4 до 10 лет - 12,5 мг, новорожденным и детям до 4 лет - 6,25 мг (по возвращении в район, где отсутствует опасность заражения малярией, прием препарата продолжают 4 нед).
- ∅ Лечение малярии (совместно с сульфаниламидами): в течение 2-4 дней взрослым - 50 - 75 мг; детям от 10 до 14 лет - 50 мг; от 4 до 10 лет - 25 мг.

Примахин (примаквин)

Фармакодинамика

- ∅ Механизм действия препарата связан с его способностью нарушать синтез нуклеиновых кислот и функцию митохондрий плазмодия.

Фармакокинетика

- ∅ Примахин назначают внутрь, он легко абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, в небольших количествах накапливается в тканях и быстро биотрансформируется.
- ∅ Максимальная концентрация в плазме достигается через 2 ч.
- ∅ Продолжительность периода его полужизни колеблется от 3 до 6 часов.
- ∅ В организме быстро подвергается химическим превращениям.
- ∅ Выделяется почками преимущественно в виде метаболитов (в течение первых суток).

Примахин (примаквин)

Нежелательные эффекты.

- Ø Боли в животе, диспепсические явления,
- Ø боли в области сердца,
- Ø цианоз (метгемоглобинемия),
- Ø лейкопения, иногда агранулоцитоз.
- Ø У лиц с недостаточностью в эритроцитах фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы может возникнуть острый внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией.

Показания

- Ø Примахин влияет на внеэритроцитарные тканевые формы, а также оказывает гамонтотропное действие в отношении гамонтов всех видов плазмодия.
- Ø Препарат применяют для профилактики отдаленных рецидивов при трех- четырехдневной и тропической малярии.
- Ø Кроме того, его назначают для личной химиопрофилактики в комбинации с хингамином, а также для общественной химиопрофилактики.

Лечение малярии

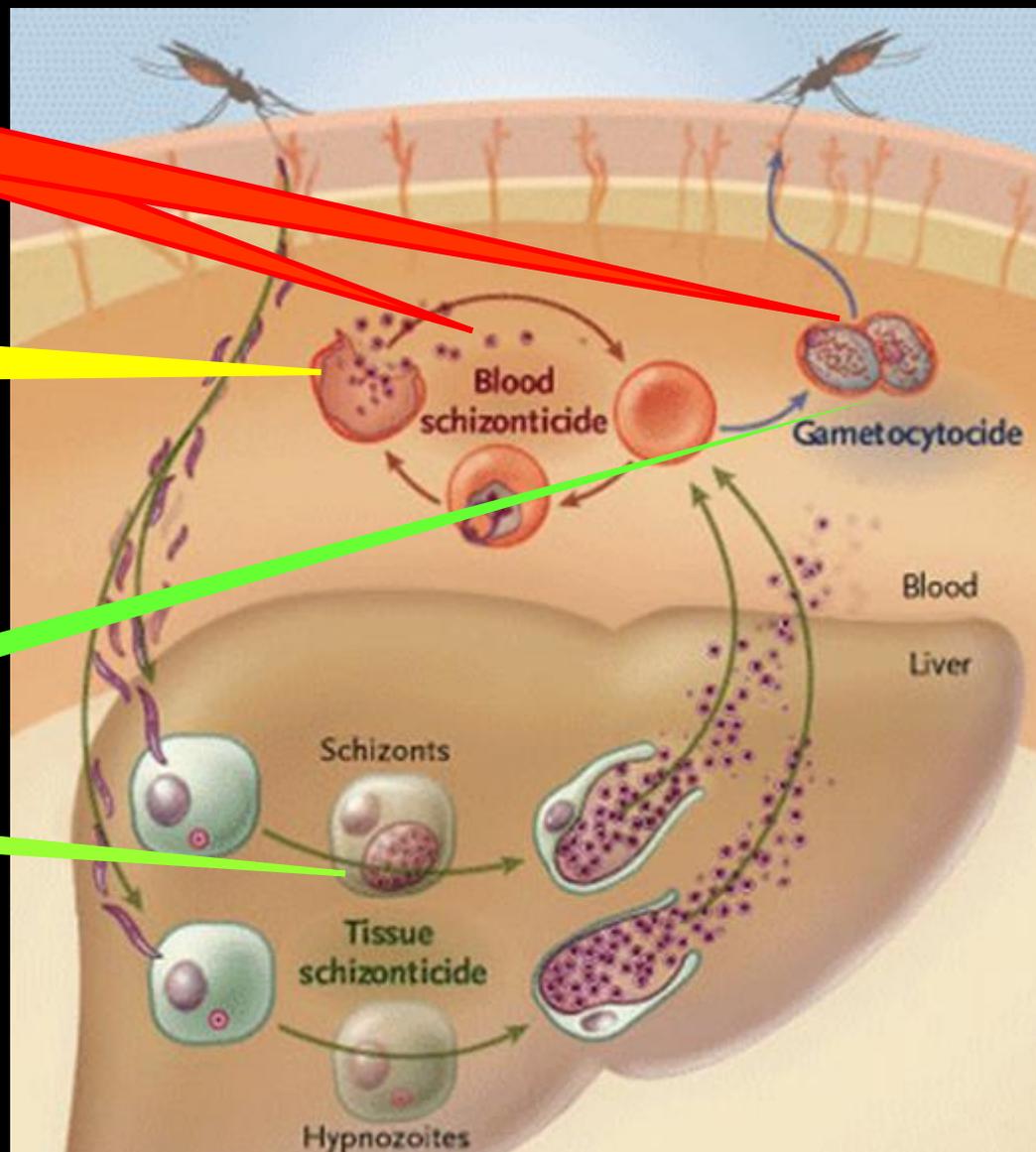
- ∅ В настоящее время наиболее эффективными лекарственными средствами для лечения являются комбинированные с артемезином лекарственные препараты.
- ∅ Экстракты растения *Artemisia annua* (Полынь однолетняя), которые содержат вещество артемизинин и его синтетические аналоги, имеют высокую эффективность, но их производство дорого.
- ∅ В настоящее время (2006) изучаются клинические эффекты и возможность производства новых препаратов на основе артемизинина.
- ∅ Резолюция ВОЗ WHA60.18 (май 2007) настаивает на использовании этих препаратов, однако в РФ они до сих пор не зарегистрированы и не применяются.

Эффект ряда противомалярийных препаратов на стадии жизненного цикла *Plasmodia spp.*

Артемизинин
и его
производные

Малярон
(атоваквон+прогуанил)

Примахин



СТАНДАРТНЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ У ВЗРОСЛЫХ

Вид возбудителя	Дни лечения, препарат, дозы																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
<i>P.vivax</i> <i>P.ovale</i>	Хлорохин (г/сут) 1,0 1,0 0,5			Примахин 15 мг основания/сут													
<i>P.malariae</i>	Хлорохин (г/сут) 1,0 1,0 0,5 0,5 0,5																
<i>P.falciparum</i>	Хинин (<i>per os</i> , при тяжёлой форме внутривенно) 20 мг/кг затем 10 мг/кг каждые 8 ч (не более 2 г/сут) + доксициклин 0,1 г дважды в сутки										Примахин 15 мг осн./сут						
	Альтернативные схемы лечения																
	Мефлохин 3 + 2 табл.		Примахин 15 мг осн./сут														
	Малярон 4 табл./сут				Примахин 15 мг осн./сут												
Фансидар 3 табл		Примахин 15 мг осн./сут															

РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ (2005) ПО ЛЕЧЕНИЮ *P. Falciparum* - МАЛЯРИИ

*Artemisinin-based combination therapies (ACTs) для *P. falciparum* - малярии:*

- ∅ **Artesunate + amodiaquine**
(для территорий, где частота монотерапии амодахином > 80%)
- ∅ **Artesunate + mefloquine**
(относительно безопасные данные по использованию в Африке)
- ∅ **Artesunate + sulfadoxine/pyrimethamine (Fansidar)**
(для территорий, где частота применения фансидара > 80%)
- ∅ **Dihydroartemisinin + piperaquine (Duo-Cotexin)**
- ∅ **Artemether + lumefantrine (Coartem)**

Artemisinin-based combination therapies (ACTs) для *P. falciparum* - малярии

Coartem, Riamet

(Artemether 20 мг +
lumefantrine 120 мг)

По 4 табл. 2 раза в день
в течение 3 дней

Artesunate + mefloquine

Артезунат по 4 мг/кг 1 раз в день 3 дня
Мефлохин 25 мг/кг во 2-й день и
15 мг/кг в 3-й день лечения

Duo-Cotecxin

(Dihydroartemisinin 40 mg
+ piperaquine 320 mg)

Дни лечения	Взрослые	Дети	
		6-11 лет	11-16 лет
1-й	3 таб	2 таб.	1,5 таб.
2-й	3 таб.	2 таб.	1,5 таб.
3-й	2 таб.	2 таб.	1 таб.
Всего:	8 таб.	6 таб.	4 таб.

Комбинированные препараты для лечения *P.falciparum*-малярии

Malarone

(*atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg*)

Взрослые: 4 таб.

Дети: 11-20 кг – 1 таб.

21-30 кг – 2 таб.

31-40 кг – 3 таб.

**1 приём
в сутки**

Курс лечения 3 дня

Основные антималярийные препараты

Препарат	Профилактика	Лечение	Примечания
Артемизинин-люмефантрин	-	+	коммерческое название Коартем
Артезулат-амодиахин	+	-	
Атовакуон-прогуанил	+	+	коммерческое название Маларон
Хинин	-	+	
Хлорохин	+	+	после появления резистентности использование ограничено
Котрифазид	+	+	
Доксициклин	+	+	
Мефлохин	+	+	коммерческое название Лариам
Прогуанил	-	+	
Примахин	+	-	
Сульфадоксин- пириметамин	+	+	коммерческое название Фансидар

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА МАЛЯРИИ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ (зонах ВОЗ)

Регионы мира	Зоны ВОЗ, страны, рекомендуемые препараты				
	Зона А – ХЛОРОХИН	Зона В – ХЛОРОХИН+ ПРОГУАНИЛ		Зона С – МЕФЛОХИН	
Азия Океания	Ирак Иран Китай Сирия	Афганистан Бангладеш Бутан Индия Индонезия Иран (ю-в) Йемен Малайзия	Непал ОАЭ Оман Пакистан Саудовская Аравия Филиппины Шри-Ланка	Бангладеш, юг Вуануту Вьетнам Индонезия, юг Камбоджа (+ доксциклин) Китай, юг	Лаос Малайзия Мьянма Папуа Новая Гвинея Таиланд (юг + доксциклин)

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА МАЛЯРИИ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ (зонах ВОЗ)

Регионы мира	Зоны ВОЗ, страны, рекомендуемые препараты			
	Зона А - ХЛОРОХИН	Зона В – ХЛОРОХИН+ ПРОГУАНИЛ	Зона С – МЕФЛОХИН	
Африка	Алжир (Ариб, Ихрин) Египет Капо-Верде Маврикий Марокко (сельские очаги)	Ботсвана Мавритания Намибия Сомали ЮАР	Ангола Бенин Буркина Фасо Бурунди Габон Гамбия Гвинея Гвинея-Бисау Джибути Заир Замбия Зимбабве Камерун Кения ДР Конго Кот д'Ивуар Коморские о-ва Либерия	Мадагаскар Малави Мозамбик Нигер Нигерия Сан-Томе и Принсипи Свазиленд Судан Сьерра-Леоне Танзания Уганда ЦАР Чад Экваториальная Гвинея Эритрея Эфиопия

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА МАЛЯРИИ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ (зонах ВОЗ)

Регионы мира	Зоны ВОЗ, страны, рекомендуемые препараты		
	Зона А - ХЛОРОХИН	Зона В – ХЛОРОХИН+ ПРОГУАНИЛ	Зона С – МЕФЛОХИН
Центр. и Южная Америка	Аргентина Белиз Боливия Гаити Гватемала Гондурас Доминиканская Республика Коста-Рика Мексика Никарагуа Панама Парагвай Перу Эль Сальвадор		Боливия (департ. Бени, Пондо) Бразилия Венесуэла Гайяна Гвиана Французская Колумбия Суринам Эквадор

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКА МАЛЯРИИ

Эндемический регион

1 неделя
ДО



Зона А – ХЛОРОХИН

Зона В – ХЛОРОХИН+ПРОГУАНИЛ
(или МАЛЯРОН)

Зона С – МЕФЛОХИН

В Индокитае МЕФЛОХИН+
ДОКСИЦИКЛИН

4-8 недель
ПОСЛЕ



(Малярон–1 нед)

РЕЖИМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ

Доза для взрослых	Доза для детей (возраст в годах)					Режим приема
	1-2	3-4	5-7	8-10	11-13	
ХЛОРОХИН 2 табл. (0,5 г.)	½ таб	¾ таб	1 таб	1 таб	1½-2 таб	в неделю
ПРОГУАНИЛ 2 табл. (0,2 г.)	½ таб	½ таб	¾ таб	1 таб	1 ½ таб	ежедневно
МАЛЯРОН 1 табл. (0,35 г.)	0	0	0	0	1 таб	ежедневно
МЕФЛОХИН 1 табл. (0,25 г.)	¼ таб	½ таб	½ таб	¾ таб	1 таб	в неделю
ДОКСИЦИКЛИН 0,1г.	0	0	0	½ таб	¾ таб	ежедневно