

# MALÁRIE A JEJÍ LÉČBA

Zdeněk Fendrich

Katedra farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Hradec Králové

Malárie je nejčastější importovaná protozoární tropická choroba, s kterou se, čím dál častěji u našich turistů a stejně tak u běženců z endemických oblastí, může setkat i praktický lékař. K přenosu a šíření malárie je důležitý prvok *Plasmodium* a vektor choroby, což je samička komára druhu *Anopheles*. Pro člověka jsou patogenní čtyři paraziti: *P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum* a *P. malariae*. Vývojový cyklus probíhá tedy ve dvou hostitelích. Sexuální vývoj je soustředěn na zaživací trakt komára a asexuální vývoj, během kterého dochází ke klinickým atakům, probíhá v erythrocytech člověka. U malárie je nejdůležitější léčba intraerytrocytárních forem parazita, které jediné vyvolávají klinické symptomy. Podle typu parazita rozeznáváme několik forem malárie. *P. vivax* a *P. ovale* způsobují tzv. „benigní“ terciánu, kdy se záchvaty horečky opakují za 48 hod., tedy každý třetí den. *P. falciparum* vyvolává nejnebezpečnější tzv. maligní terciánu, na kterou umírá několik milionů lidí ročně a konečně *P. malariae* působí tropickou kvartánu, kdy se záchvaty horečky opakují po 72 hod, tzn. každý čtvrtý den. Pro terapii akutních záchvatů se používají např. chlorochin a jeho deriváty, chinin a látky jemu podobné např. meflochin, některá antibiotika (např. doxycyklin a klindamycin) a některá další relativně novější antimalarika jako halofantrin, artesonát a atovachon. Jaterní formy parazita (tzv. hypnozoity) mohou být léčeny jmenovitě primachinem, který je důležitý u všech druhů plazmodií s výjimkou *P. falciparum* a *P. malariae*, což jsou jediné dva druhy parazita, které hypnozoity netvoří. Naproti tomu eradikace gametocytů jmenovitě primachinem a pyrimetaminem je důležitá pouze v endemických oblastech, aby se zabránilo dalšímu šíření nejnebezpečnější malárie způsobené *P. falciparum*.

**Klíčová slova:** malárie, schizontocidní (supresivní) látky, antimalarika proti hypnozoitům, antimalarika proti gametocytům.

## MALARIA AND ITS TREATMENT

Malaria is the most frequent imported protozoan tropical disease. Nowadays even general practitioners can more frequently come into contact with the disease when treating our tourists returning or migrants coming from endemic areas. Transmission and propagation of malaria requires a *Plasmodium* protozoan and a disease vector, the female *Anopheles* mosquito. The following four parasites are pathogenic for man: *P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum* and *P. malariae*. Cyclic development of the parasite is therefore limited to two hosts, the mosquito and man. Sexual development of the parasite is located in the intestinal tract of the mosquito and asexual development, during which clinical symptoms of the acute attacks appear, occurs in human erythrocytes. The treatment of intraerythrocytic forms of the parasite, the only ones which produce clinical symptoms, is essential. According to the type of parasite several forms of malaria can be distinguished. *P. vivax* and *P. ovale* cause so called "benign" tertian malaria recurring at approximately 48-hour intervals, i. e. each third day. *P. falciparum* produces malignant tertian malaria with the highest mortality rate which is responsible for several millions of victims every year and, finally, tropical quartan malaria recurring at approximately 72-hour intervals, i. e. each fourth day, which is produced by *P. malariae*. For treatment of the acute attacks of malaria the following drugs can be used: chloroquine and its derivatives, quinine and similar drugs such as mefloquine, certain antibiotics such as doxycycline, clindamycin and some other antimalarial drugs such as halofantrin, artesunate and atovaquon. Hepatic forms of parasite, so called hypnozoites, can be treated specifically by primaquine which is of importance in *P. vivax* and *P. ovale* but not in *P. falciparum* and *P. malariae* because they never form hypnozoites. On the other hand eradication of gametocytes by primaquine or pyrimethamine is important in *P. falciparum* malaria in endemic areas in order to prevent further dissemination of this dangerous disease.

**Key words:** Malaria, schizontocidal (suppressive) drugs, antimalarial drugs against hypnozoites, drugs against gametocytes.

Malárie je parazitární onemocnění, které je endemické převážně v tropických oblastech, tedy tam, kde teplota a potřebná vlhkost dovolují vektoru choroby – komáru rodu *Anopheles*, normální existenci a množení.

Většina případů malárie, s kterou se setkáváme v Evropě a tedy i u nás, je malárie importovaná. Kromě toho je možno dostat malárii i při transfuzi krve, pokud donátorem krve byl infikovaný člověk. Občas se můžeme u nás setkat i s tzv. letištní malárií, kdy v letadle je importován podchlazený *Anopheles*, který potom saje na člověka, který necestoval. Také opakované používání injekčních jehel u drogově závislých, z nichž někteří jsou z endemických oblastí, může být další cestou nákazy v našich

zeměpisných šířkách. Nicméně frekvence výskytu malárie i ve středních zeměpisných šířkách se neustále zvyšuje, což je dáno zvláště nedostatečnou prevencí i léčbou malárie v endemických oblastech světa, odkud si malárii nechtěně doveze spousta turistů domů jako „suvénýr“. Tato nedostatečná prevence a léčba je dána stále častějším výskytem tzv. chlorochinorezistentních forem *Plasmodium falciparum* a nyní dokonce i *P. vivax*. V současnosti se uvádí incidence 200 milionů případů malárie jenom v samotné tropické Africe a této infekci podlehne ročně více než jeden milion dětí mladších 14 let. Na základě těchto zjištění je dnes malárie nejčastější příčinou mortality na světě. Účinná léčba malárie závisí na časné

diagnóze, která však často selhává, vzhledem k tomu, že počáteční příznaky choroby jsou často nespecifické. Nález parazitů v obarvených nátěrech z tlusté krevní kapky diagnózu a většinou i druh infekce potvrdí, ale negativní nález infekci ještě spolehlivě nevyloučí, zvláště ne v počátečních stádiích infekce, kdy parazitémie většinou nebývá ještě přítomná a je proto potřeba krevní nátěry opakovat. Kromě toho často dochází k infestaci několika různými druhy malarického parazita a tudíž ani terapie ani profylaxe není vždy identická a navíc dosud neexistuje žádná, skutečně účinná očkovací látka proti malárii. I když teoreticky je možné připravit očkovací vakcínu, je potřeba mít vakcínu proti každému druhu parazita

**ANTIMALARIKA****ANTIMALARIKA ÚČINNÁ PROTI KREVNÍM SCHIZONTŮM DERIVÁTY 4-AMINOCHINOLINU**

- CHLOROCHIN
- HYDROCHLOROCHIN
- AMODIACHIN

**ANTAGONISTÉ KYSELINY LISTOVÉ**

- PYRIMETAMIN
- CHLOROQUANID

**CHININ A LÁTKY POODOBNÉ**

- CHININ
- ATOVAKVON

**ANTIBIOTIKA**

- DOXYCYKLIN
- KLINDAMYCIN

**LÁTKY ODVOZENÉ OD ARTEMISINU**

- ARTESUNAT
- ARTEMETHER

**AMINOALKOHOLY**

- MEFLOCHIN
- HALOFANTRIN
- LUMEFANTRIN

**ANTIMALARIKA ÚČINNÁ PROTI HYPNOZOITŮM****DERIVÁTY 8-AMINOCHINOLINU**

- PRIMACHIN

**ANTIMALARIKA ÚČINNÁ PROTI GAMETOCYTŮM**

- PRIMACHIN
- PYRIMETAMIN

(čímž se finanční nákladnost zvyšuje) a navíc výsledná imunizace je vždy velmi krátkodobá (především u turistů). Pro turisty se proto doporučuje profylaktické podávání některých antimalarik, která se liší podle navštívené endemické oblasti a podle eliminačního poločasu daného antimalarika. Nejvyšší compliance vykazují antimalarika, která se profylakticky berou jednou týdně. Navíc je potřeba začít s profylaktickým podáváním alespoň jeden týden před uskutečněním cesty, pokračovat po dobu pobytu v endemické oblasti a bránit antimalarik ukončit až po delší době po návratu z cesty (asi za jeden měsíc). Je však nutno upozornit na to, že ani přesné profylaktické užívání antimalarik výskytu malárie nezabrání, ale významně sníží trvání a závažnost záchvatu, což je zvláště důležité u turistů, kteří v endemické oblasti nežijí, a proto jsou vůči onemocnění zcela neimunní.

Pro člověka jsou patogenní čtyři plazmodia: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, a *P. ovale*, přičemž první dva paraziti jsou nečastější příčinou malárie vůbec. *P. vivax* a *P. ovale* působí tzv. benigní „terciánu“. *P. falciparum* působí tropickou maligní terciánu, zatímco posledně vzpomínané *P. malariae* působí tzv. „tropickou kvartánu“ (1, 2).

**Malarický syndrom**

Nejčastějším typem malárie je malárie způsobená *P. vivax*, která je charakterizována periodickými akutními záchvaty, při nichž dochází k horečce s třesavkou, k profuznímu pocení, hepatosplenomegalii, anémii, abdominální bolesti a letargii. Hyperaktivita retikulendotheliárního systému a hemolýza jsou hlavní příčinou hepatosplenomegalie; současně se objevuje také anémie, leukopenie, trombocytopenie a hyperbilirubinemie. Cyklický výskyt akutních záchvatů (po 48 hodinách, tedy každý třetí den – proto terciána) je charakteristikou malárie způsobenou *P. vivax*, *P. ovale* a *P. falciparum* a odráží relativně synchronní pasáž parazita z jednoho erytrocytárního stadia do následného. Plazmodia se také liší podle toho jaké formy červených krvinek napadají. *P. ovale* a *P. vivax* napadají v krvi pouze retikulocyty, jejichž podíl v krvi tvoří zhruba 1% a tudíž i počet infikovaných krvinek nepřekročí 1%. Pokud malárie způsobená *P. vivax* nebo *P. ovale* není efektivně léčena, symptomy mohou postupně zaniknout, ale po několika týdnech či měsících nebo dokonce i létech se mohou objevit znovu. Tyto relapsy jsou způsobeny latentní jaterní formou parazita, tzv. hypnozoity, které je přítomné u *P. vivax* a *P. ovale*. Naopak *P. falciparum* a *P. malariae* hypnozoity nikdy netvoří. Ačkoliv úmrtnost při malárii způsobené *P. vivax* a *P. ovale* je nízká, jedná se vždy o vyčerpávající infekci.

*Plasmodium malariae* způsobuje tropickou kvartánu. Příznaky jsou obdobné jako u malárie způsobené *P. vivax* nebo *P. ovale*, ale akutní záchvaty se objevují po 72 hodinách, tedy každý čtvrtý den. Relapsy se u této formy malárie prakticky nevyskytují protože tento parazit netvoří hypnozoity v játrech (3, 4, 5).

*Plasmodium falciparum* způsobuje těžkou tropickou malárii, tzv. maligní terciánu, která se často projeví fulminantní infekcí u neimunních pacientů a pokud není účinně léčena končí často fatálně. Tato forma malárie je zodpovědná za 90% všech úmrtí na malárii. Důležité je, že *P. falciparum* na rozdíl od předchozích plazmodií infikuje všechna stadia krvinek tzn. retikulocyty stejně jako mladé a zralé erythrocyty. Proto během několika málo dnů procento infikovaných krvinek je velmi vysoké a neimunního nebo neléčeného člověka přímo ohrožuje na životě. Proto je nezbytně důležité co nerychleji určit správnou diagnózu a ihned zahájit účinnou léčbu. Další charakteristikou této nebezpečné malárie je schopnost pozměňovat povrch napadeného erythrocytu, čímž napadené krvinky rosetují a snadno a rychle se přilepí (adherují) k endotelu cév. Tímto způsobem jsou prakticky vychytávány z cirkulace a nejsou likvidovány ve slezině. Parazit proto může dokončit svůj vývoj a napadat další kr-

vinky. Těžká tropická neléčená malárie *P. falciparum* se manifestuje obvykle jako cerebrální malárie, renální selhání nebo jako těžká anémie a minerálový rozvrat. Pro průběh a komplikace má podstatný význam výše popsaná obstrukce mikrocirkulace parazitovanými erythrocyty. Zvláště mozková malárie, stejně jako malárie komplikovaná ledvinovým selháním je vyvolána poškozením endotelu mozkových či ledvinových cév, který je v přímém kontaktu s parazitovanými erythrocyty (6).

**Životní cyklus parazita**

Plazmodia mají dva nezávislé životní cykly, jeden (asexuální) u člověka a druhý (sexuální) u komára (viz. obrázek 1). Sexuální stadium probíhá ve střeově samičky komára rodu *Anopheles*, zatímco asexuální stadium probíhá v hostiteli, např. člověku. Onemocnění je přenášeno z jednoho člověka na druhého hmyzím vektorem. Samička komára je infikována při sání krve člověka, jehož krev obsahuje *gametocyty*. Fertilizace probíhá ve střeově komára a po zmožení a diferenciaci „dospělý“ *sporozoit*, vlastní infekční forma parazita, migruje do slinných žláz komára. Při dalším sání infikovaného komára se infekční sporozoity dostávají do krve člověka, čímž začíná asexuální stadium vývoje parazita, které jediné má klinický význam a vyvolává cyklické záchvaty (2, 7).

**Asexuální stadium životního cyklu**

Po krátké přítomnosti sporozoitů v systémové cirkulaci (většinou méně než 60 minut) napadají sporozoity jaterní parenchymatózní buňky, kde se dělí a asexuálně se vyvíjejí v mnohoaderné tkáňové *schizonty* (viz obrázek 1). Tak vznikají primární *exoerytrocytární* (*preerytrocytární*) tkáňové formy parazita (1). Po ukončení vývoje primárního stadia, tj. za 6–12 dní, se dospělé *schizonty* cytoplazmaticky štěpí za vzniku tisíců malých *merozoitů*, což v konečném důsledku vede k roztržení jaterní buňky a merozoity jsou z velké části vyplaveny do krve (2). Některé merozoity, s výjimkou merozoitů *P. falciparum* a *P. malariae* zůstávají však v játrech a napadají další hepatocyty, kde podstupují obdobný cyklus, který se může opakovat i po mnoha letech, a tvoří se tzv. latentní hypnozoity. U malárie způsobené *P. falciparum* a *P. malariae* toto latentní *preerytrocytární* stadium není přítomné (3). Merozoity vyplavené do krve ihned napadají červené krvinky hostitele za vzniku *erytrocytárních mnohoaderných schizontů*, podobně jako tomu je v *extraerytrocytární* fázi, které se opět štěpí za vzniku tisíců malých merozoitů. Merozoity pak roztrhnou erythrocyt a jsou vyplaveny spolu s pyrogeny do plazmy. Ataky horečky koincidují s tímto vyplavením merozoitů a pyrogenů. Vyplavené

merozoity napadají další erythrocyty a cykly se záchvaty horečky se pravidelně opakují (4). Některé z merozoitů se v erythrocytech diferencují na samčí a samičí sexuální formy, tzv. *gametocyty*. Ty přežívají v erythrocytech několik dní a dále se již v organismu člověka nemohou vyvíjet a zanikají (5). Pokud však v této fázi dojde k přísátí komára, gametocyty se dostanou do střeva komára, kde re-iniciují sexuální cyklus. Přítomnost gametocytů v krvi, podobně jako existence exoerythrocytární jaterní formy plazmodia, nejsou spojeny s žádnými klinickými symptomy malárie (2, 3).

### ANTIMALARIKA

Hlavním hlediskem při léčbě pacientů trpících akutním malarickým záchvatem je co nejrychlejší eliminace parazitické formy, která je zodpovědná za klinické symptomy. Jedná se tedy vždy o asexuální erythrocytární formu. Látky obzvláště účinné v tomto ohledu jsou nazývány schizontocidní nebo také supresivní látky. Tyto látky jsou schopné klinicky vyléčit akutní záchvat, tj. snížit parazitémii na nulu u citlivých kmenů. Kromě termínu *klinická léčba* se používá také termín *radikální léčba*, což znamená

úplnou eliminaci parazita z těla. S radikální léčbou se setkáváme při eradikaci *P. falciparum* účinnými léky, protože tento parazit nevytváří preerythrocytární latentní ložiska, tzv. hypnozoity v játrech, což znamená, že snížení parazitémie na nulu představuje vyléčení pacienta. Uvedená antimalarika se používají ve světě, u nás však je registrováno jen několik málo antimalarik (chlorochin a meflochin + obě uvedená antibiotika). Tento stav se ale jistě bude v blízké budoucnosti měnit, protože incidence malárie i v naší zemi neustále narůstá.

Dělení antimalarik je vhodné jednak podle mechanismu účinků, a tam, kde mechanismus není plně objasněn, podle chemické struktury. Antimalarika je možno též dělit podle toho, na jaké stadium ve vývoji parazita účinkují (viz úvodní tabulku), tj. na erythrocytární stadium, proti gametocytům a proti jaterním hypnozoitům (2, 3, 4).

### DERIVÁTY 4-AMINOCHINOLINU

#### CHLOROCHIN

*Mechanismus účinku:* chlorochin snižuje jak syntézu DNA parazita, tak způsobuje,

alkalizaci jeho potravinových vakuol. Je to látka, obzvláště účinná proti intraerythrocytárním formám parazita, tedy krevním schizontům, protože se koncentruje v erythrocytech napadených parazitem. Akumulace je způsobena přítomností specifického tzv. „uptake“ – mechanismu v plasmodiu. Mechanismus vzniku rezistence ke chlorochinu se vztahuje ke schopnosti parazita koncentrovat lék ve svých potravních vakuolách. Rezistentní kmeny *P. falciparum* nebo *P. vivax* jsou schopné vytěsnit chlorochin z této vazby aktivním transportním mechanismem, který je možno inhibovat, např. blokátory kalciových kanálů.

*Antimalarické spektrum:* látka je účinná proti všem čtyřem typům *Plazmodií*, s výjimkou chlorochinorezistentní formy *P. falciparum*, ale i chlorochinorezistentní formy *P. vivax*, která se již vyskytuje v jihovýchodní Asii (např. Thajsko) a v Latinské Americe. Chlorochin účinně ničí krevní (intraerythrocytární) stadia infekce a tudíž klinické symptomy pozorované u infekcí způsobených *P. vivax* a *P. ovale* citlivých forem *P. falciparum* rychle vymizí. Klinické symptomy se však mohou u *P. vivax*, *P. ovale* a *P. malariae* rychle vrátit, pokud onemocnění není následně léčeno primachinem za účelem zničení hypnozoitů. Kromě terapie akutních záchvatů je chlorochin také výhodně používán profylakticky v oblastech, kde neexistuje rezistence k této látce, vzhledem ke svému dlouhému eliminačnímu poločasů.

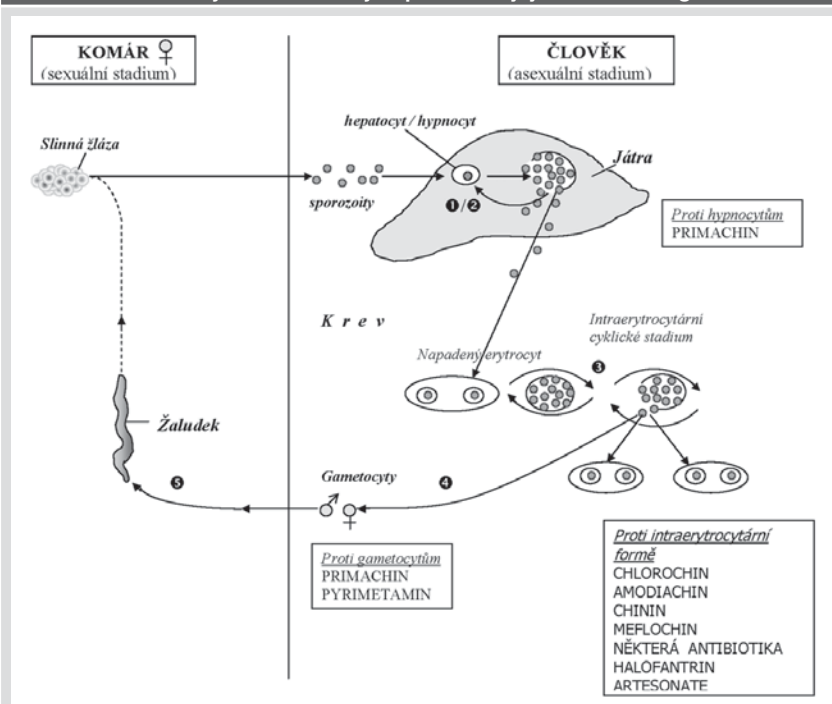
*Farmakokinetika:* chlorochin se rychle a úplně absorbuje z GI traktu a výrazně se váže v tkáních, obzvláště v játrech, kde jeho koncentrace je 500 x vyšší než v krvi. Proto jeho distribuční objem je velký. Metabolizuje se v játrech. Jeho hlavním metabolitem je desetylchlorochin a parentní látka a její metabolity jsou pomalu eliminovány ledvinami. Poločas chlorochinu je 6–7 dní.

*Klinické použití jiné než antimalarické:* chlorochin se používá také k léčbě revmatoidní artritidy, lupus erythematosus, extraintestinální amebózy, fotoalergických reakcí a je účinný i proti hlístu *Clonorchis sinensis*.

*Nežádoucí účinky:* závrať, bolesti hlavy, kožní vyrážka, zvracení a nejasné vidění se mohou vyskytovat po podání nízkých (antimalarických) dávek chlorochinu. Po vysokých antirevmatických dávkách jsou tyto symptomy častější a nebezpečnější. Může se vyskytnout lupus erythematosus a může dojít k toxickým změnám na kůži, na očích a v krvi. Protože se látka koncentruje také ve strukturách obsahujících melanin, vede dlouhodobé podávání vysokých dávek ke slepotě.

Chlorochin je registrován v ČR pro profylaxi, terapii senzitivních kmenů plazmodií a pro phototovstání samoterapii.

**Obrazek 1. Životní cyklus malarických parazitů a jejich farmakologické ovlivnění**



Po bodnutí infikovaným komárem se infekční sporozoit dostává rychle do jater, kde invaduje jaterní buňky, asexuálně se dělí a vznikají mnohojaderné jaterní schizonty. Tak vzniká preerythrocytární jaterní stadium, které je ukončeno štěpením schizontů za vzniku obrovského množství merozoitů, roztržení jaterní buňky a vyplavení merozoitů do krve. Malé množství merozoitů, s výjimkou merozoitů *P. falciparum* a *P. malariae* zůstává v játrech a napadá další hepatocyty (1). Tyto cykly se mohou opakovat po mnoho let; latentní schizonty-hypnozoity (spící formy parazita) se mohou příležitostně aktivovat a vyvolat ataku malárie i za několik let, když člověk už dávno není v endemické oblasti, ale malárii si přivezl domů jako suvenýr (2). Merozoity v krvi ihned napadají erythrocyty a podobně jako v játrech vznikají mnohojaderné schizonty, v tomto případě ovšem erythrocytární; merozoity roztrhnou erythrocyt a jsou vyplaveny s pyrogeny do plazmy (3). Ataky horečky koincidují s tímto vyplavením merozoitů a pyrogenů. Merozoity napadají další erythrocyty a cykly se pravidelně opakují. Některé merozoity se v erythrocytech diferencují za vzniku samčích a samičích gametocytů, které přetrvávají v krvinkách několik dní a pokud nejsou nasáti komárem, zanikají (4). V opačném případě se dostanou do komára (5) a re-iniciují sexuální cyklus.



**Terapie akutního záchvatu**

**Dospělí:** první perorální dávka chlorochinu (DELAGIL®, 250 mg v jedné tabletě) je obvykle 500 mg, za 6 až 8 hodin podáváme 250 mg. Druhý den 250 mg a třetí den opět stejnou dávku. Maximální celková dávka během jedné kúry (3 dny) by neměla překročit 1 500 mg.

**Děti:** první orální dávka je 10 mg/kg, po 6 až 8 hodinách 5 mg/kg. Druhý a třetí den 5 mg/kg denně.

**Profylaktické podávání:** vzhledem k dlouhému eliminačnímu poločasů se chlorochin výborně hodí k profylaxi malárie u všech citlivých plazmodií, kdy vystačí podávat jedinou dávku vždy ve stejný den v týdnu (2–6).

Dobře se hodí také k samoterapii, protože nízké antimalarické dávky chlorochinu vykazují nízký výskyt nežádoucích účinků.

**HYDROCHLOROCHIN**

Podobně jako chlorochin se tento derivát používá nejen pro supresivní a akutní léčbu malárie, ale také proti revmatoidní artritidě a systémovému lupus erythematosus. Nepoužívá se u psoriázy nebo porfyrie, pro nebezpečí exacerbace těchto stavů. Látka není registrována v ČR.

**AMODIACHIN**

Má stejné použití i účinky jako látky předchozí. Chlorochinorezistentní parazité však nemusí být vždy stejně rezistentní k amodiachinu jako k předchozím látkám. Dlouhé používání preparátu má za následek pigmentaci patra, nehtových lůžek a kůže. Amodiachin by se neměl používat profylakticky vzhledem k vyššímu riziku agranulocytózy. Látka není registrována v ČR.

**DERIVÁTY 8-AMINOCHINOLINU****PRIMACHIN**

Primachin je nejméně toxickou látkou této skupiny antimalarik. Mechanismus účinku není zcela znám, ale předpokládá se, že inhibuje respirační řetězec zprostředkovaný přes koenzym Q u exoerycotárního parazita.

**Antimalarické spektrum:** primachin je důležitým antimalarikem, protože je to jediná látka, která je účinná proti jaterním, exoerycotárním formám malarického parazita. Látka je také gametocidní. Pacientům, kteří se zotavují z malarické infekce způsobené *P. falciparum*, je vhodné podat tuto látku pro její gametocidní účinky a tím zamezit dalšímu přenosu této nebezpečné formy malárie. Na druhé straně je primachin relativně neúčinný proti intraerycotárním formám parazita. Látka má největší použití při radikální léčbě malárie způsobené *P. vivax* a *P. ovale*, kde dokáže účinně ničit hypnozoity těchto plazmodií. Bohužel,

v dnešní době v jihovýchodní Asii a Oceánii již existují kmeny *P. vivax*, které jsou rezistentní i k primachinu.

**Nežádoucí účinky:** nejdůležitější nežádoucí účinek se vyskytuje u geneticky determinované deficiencie glukozo-6-fosfát dehydrogenázy. U těchto lidí primachin může způsobit letální hemolýzu erytrocytů. Tato genetická deficiencie, která může končit až letální hemolýzou se vyskytuje u 5–10% mužů černé rasy, u Asiátů a také u některých lidí ze Středomoří. Při vyšších dávkách a delším používání dochází ke GIT problémům, bolesti hlavy, pruritu, leukopenii a výjimečně i k agranulocytóze.

**Farmakokinetika:** primachin je metabolizován na aktivní metabolity a oproti chlorochinu je parentní látka spolu s metabolity rychle vylučována; primachin má proto krátký eliminační poločas a látka musí být podávána každý den pro radikální léčbu malárie *P. falciparum* a k zabránění relapsům této závažné formy malárie (3–6).

Látka není registrována v ČR.

**LÁTKY INTERFERUJÍCÍ SE SYNTÉZOU A UTILIZACÍ KYSELINY LISTOVÉ****PYRIMETAMIN**

Pyrimetamin je dlouhodobě působící antagonist kyseliny listové, je to inhibitor enzymu dihydrofolát reduktázy. Trimetoprim, který se nejčastěji podává v kombinaci se sulfonamidy, je chemicky obdobná sloučenina.

**Mechanismus účinku:** plazmodia nemohou využít již vytvořenou kyselinu listovou, a proto si ji samy musí syntetizovat z prekurzorů (tj. PABA, pteridinu a glutámové kyseliny), které získávají od hostitele. Z prekurzorů se vytvoří nejdříve dihydrolistová kyselina, z které se v následném kroku tvoří kyselina tetrahydrolistová, což je látka důležitá při syntéze purinů a pyrimidinů, které jsou základními kameny pro syntézu nukleových kyselin. Zatímco sulfonamidy a sulfony inhibují počáteční krok v této důležité syntéze a inhibují PABA, pyrimetamin, podobně jako trimetoprim, inhibuje konverzi kyseliny dihydrolistové na kyselinu tetrahydrolistovou, což je reakce katalyzovaná enzymem dihydrofolát reduktázou. Selektivní toxicita pyrimetaminu k parazitu závisí na preferenční vazbě látky na enzym parazita a nikoliv hostitele. Kombinované použití sulfonamidů a inhibitorů dihydrofolát reduktázy se nazývá *sekvenční blokáda*; při této blokádě jsou inhibovány dva různé body ve stejné biochemické syntéze. Při sekvenční blokádě dochází k požadovanému účinku (tj. zabití parazita) při nižší koncentraci obou léků, než by bylo nezbytné pokud by se látky podávaly samostatně.

**Antimalarické spektrum:** díky dostatečně dlouhému eliminačnímu poločasů je látka doporučována k profylaktickému použití proti všem citlivým kmenům plazmodií. Protože účinek pyrimetaminu proti krevním schizontům je pomalý, má látka malou hodnotu jako samotný lék pro léčbu akutního ataku. Používá se proto profylakticky proti malárii způsobené citlivými kmeny plazmodií. Může však být také použita současně s rychle působícími antimalariky (např. chlorochinem), za účelem zábrany přenosu malárie a protože působí i proti gametocytům, je vhodná i pro supresivní léčbu. Eliminační poločas je značně variabilní 2–6 dní; ☒ 4 dny.

**Kontraindikace a nežádoucí účinky:** látka je kontraindikována u chlorochinorezistentní malárie a megaloblastové anémie, způsobené nedostatkem kyseliny listové. Dále by se neměla podávat u epileptiků, kteří berou vysoké dávky fenytoinu. Z nežádoucích účinků se popisují anorexie, zvracení, abdominální křeče a nedostatek kyseliny listové, což může mít za následek vývoj megaloblastové anémie, leukopénie, trombocytopénie a průjmu (2, 6).

Látka není registrována v ČR.

**CHLOROGUANID**

Chloroguanid je biguanidový derivát, který je znám také pod jménem PROGUANIL. Jedná se o prolečivo, které je v organizmu konvertováno na aktivní metabolit cykloguanil, který podobně jako předchozí látka patří mezi inhibitory dihydrofolát reduktázy.

Chloroguanid se používá pro supresivní, nikoliv kurativní léčbu malárie. Vzhledem k velmi rozšířené rezistenci na tuto látku se zřídka používá samotný; převážně se kombinuje s dalšími antimalariky, např. chlorochinem, sulfametoxazolem nebo nedávno zavedeným atovachonem. Na druhé straně se nekombinuje s primachinem, protože primachin inhibuje metabolismus chloroguanidu. Rychle se absorbuje z GI traktu. Vylučuje se močí a jeho eliminační poločas je 12–21 hod.

Jeho nežádoucí účinky a antimalarické spektrum jsou shodné s pyrimetaminem. Je to poměrně bezpečná látka i u gravidních žen. Nevolnost a ulcerace v ústech jsou častými, ale nikoliv závažnými nežádoucími účinky. Látka není registrována v ČR.

**CHININ A LÁTKY PODOBNÉ****CHININ**

Chinin je alkaloid odvozený z kúry chinovníků. Je to schizontocidní látka účinná proti erycotárním formám všech druhů plazmodií. Mechanismus účinku není přesně znám, ale podobně jako chlorochin se váže na malarický pigment. Po zavedení chlorochinu do terapie malárie byl chinin po nějaký čas zapomenut,

ale s výskytem rezistentních forem plazmodií na chlorochin, důležitost chininu v léčbě malárie byla opět zúročena a chinin je nyní hlavním lékem volby při léčbě chlorochinorezistentních forem *P. falciparum*.

**Farmakologické účinky:** kromě svých antiparazitárních účinků vykazuje chinin i depresivní účinek na srdce, mírné ototoxické účinky, uterotonické účinky v pokročilejším těhotenství a slabé antipyretické účinky.

Chinin se rychle absorbuje po orálním podání a váže se na bílkoviny krevní plazmy. V organizmu se převážně metabolizuje a pouze 20% je eliminováno jako parentní látka močí. Jeho eliminační poločas je 10 hodin.

**Použití:** v současnosti se chinin spolu se svým izomerem chinidinem podává intravenózně pro léčbu závažné chlorochinorezistentní malárie a jejich komplikací. Kromě antimalarických účinků je ho možné použít i při léčbě nočních svalových křečí.

**Nežádoucí účinky:** chinin dráždí žaludeční sliznici; po perorálním podání proto často dochází k nevolnosti a zvracení. Při vysokých plazmatických koncentracích (>30-60 μmol/l) vzniká tzv. *cinchonismus*, který je charakterizován nauzeou, závratěmi, tinitem, bolestmi hlavy a rozmazaným viděním. Při velmi vysokých plazmatických koncentracích může docházet až k hypotenzii, srdečním dysrytmiím a poruchám CNS (delirium a koma). Z dalších nežádoucích účinků může docházet k hypoglykémii, krevním poruchám a hypersenzitivitě. Chinin může stimulovat i vyplavení inzulinu se všemi doprovodnými účinky. Akutní hemolytická anémie (tzv. *blackwater fever*) je závažnou až fatální komplikací, při níž akutní hemolytická anémie iniciuje renální selhání (2, 3, 5). Chinin není registrován v ČR.

## ATOVAKVON

Je podobně jako látka předchodí rychle účinkující krevní schizontocid. Kvůli zjednodušení ji řadíme do skupiny chininu i když správněji by měla patřit mezi naftochinony. Místo zásahu a mechanismus účinků je zcela odlišný od jiných antimalarických schizontocidních látek. Atovakvon blokuje mitochondriální transportní systém u prvoků, čímž zabraňuje replikaci buněk.

Atovakvon se špatně absorbuje z GI traktu, ale jeho absorpce je zvýšená při současném požití potravy bohaté na tuky. Látka se vylučuje převážně stolicí v nezměněné formě. Jeho eliminační poločas je 2–3 dny. Nízká hladina atovakvonu však přetrvává v organizmu ještě několik týdnů. Atovakvon je dobře snášen, občas se mohou vyskytnout nauzea, zvracení, průjem, abdominální bolest, bolest hlavy a raš.

Pokud se používá samotný proti *P. falciparum*, ataky malárie se často znovu opakují,

proto se používají spíše kombinace této látky s proguanilem, aby se zabránilo lékové rezistenci. Atovakvon má na počátku podávání dobrou účinnost proti erytrocytárním, ale ne proti hepatickým formám parazita. Je účinný též proti *P. falciparum*. Atovachon a proguanil účinkují synergicky, když se podávají v kombinaci, při které nedochází k rezistenci k atovakvonu. Tato kombinace je účinnější, než jsou 4-aminochinoliny a také účinnější, než jsou kombinace chlorochinu a pyrimetaminu. Kromě malárie je atovakvon také používám v léčbě pneumonie způsobené *Pneumocystis carinii* (2, 3). Látka není v ČR registrována.

## ANTIBIOTIKA

### DOXYCYKLIN A KLINDAMYCIN

Obě antibiotika jsou pomalu účinkující krevní schizontocidní látky, které jsou často kombinovány s chininem pro léčbu multirezistentních infekcí *P. falciparum*. V současné době je doxycyklin neúčinnějším lékem v oblasti hranic Thajska a Barmy a Thajska a Kambodže, kde multirezistentní kmeny *P. falciparum* jsou endemické. Obě antibiotika jsou v ČR registrována. Podávají se tak, jak je doporučeno pro ostatní infekce.

### LÁTKY ODVOZENÉ OD ARTEMISINU

#### ARTESUNAT

Artesunat je syntetický analog artemisininu. Artemisinin známý též jako quinghaosu, je látka odvozená z čínské rostliny *Artemisia*, která se využívá v čínské tradiční medicíně jako prostředek proti malárii. Je to velmi rychle účinná schizontocidní látka proti *P. falciparum* a *P. vivax* malárie, včetně chlorochinorezistentních i centrálních forem malárie. Velmi rychlý účinek proti časným krevním stadiím schizontů vytváří z této látky ideální lék pro léčbu závažných multirezistentních infekcí *P. falciparum*. Látka je účinná i proti život-ohrožujícímu mozkovému edému, který se může vyskytnout při infekci *P. falciparum* (3).

#### ARTEMETHER

Je to semisyntetický éter artemisininu. Látka je metabolizována rychle na dihydroartemisin, který je minimálně dvakrát tak účinný jako artemether. Parentní látka a obzvláště jeho účinný metabolit jsou vysoce účinné proti chlorochinorezistentní *P. falciparum* malárii. Mechanismus účinku není zcela objasněn, ale pravděpodobně interaguje s plazmodiální membránou a s potravními vakuolami parazita. Převážně se terapeuticky využívá v kombinaci s lumenfantrinem (viz dále).

## AMINOALKOHOLY

### MEFLOCHIN

Meflochin je účinnou látkou proti krevním schizontům zvláště *P. falciparum* a *P. vivax* a to jak chlorochinosenzitivním, tak chlorochinorezistentním kmenům a nemá žádný účinek proti jaterním formám parazita. Znamená to tedy, že při léčbě infekce *P. vivax* je nutno pokračovat primachinem za účelem eradikace hypnozoitů. Mechanismus účinku meflochinu připomíná mechanismus účinku chininu.

Z historického hlediska je zajímavé, že látka byla vyvinuta v USA v době vietnamské války, kdy ze 100 000 zkoušených látek obstál v klinickém zkoušení jedině meflochin.

Meflochin má velmi pomalý nástup účinku, který však přetrvává velmi dlouho. Eliminační poločas je variabilní, ale vždy dlouhý, až 30 dní, protože se látka koncentruje v erythrocytech.

Z vyskytujících se nežádoucích účinků se jedná především o GIT problémy, vertigo a poruchy zraku; příležitostně se může jednat i o toxicitu, která pramení z ovlivnění CNS (např. dysforie, zmatenost, insomnie, psychózy a halucinace). Látka je kontraindikována u těhotných žen, a těch žen, které hodlají otěhotnět v blízké budoucnosti (viz dlouhý poločas). Pokud se látka používá profylakticky, je výskyt nežádoucích účinků mírný. Meflochin by však neměl být podáván pacientům, kteří jsou léčeni látkami, které ovlivňují srdeční vodivost např. beta adrenergními blokátory a některými blokátory kalciových kanálů, protože může zapříčinit sinusovou bradykardii. Meflochin je dále kontraindikován u lidí, jejichž práce vyžaduje přesnou koordinaci a prostorovou orientaci (např. u posádky letadel) (2, 3, 4).

Meflochin je registrován v ČR pro profylaxi a terapii senzitivních i chlorochinorezistentních kmenů plazmodií.

#### Terapie akutního záchvatu

**Dospělí:** celková perorální dávka meflochinu (LARIAM®, 250 mg v jedné tabletě) u neimunních dospělých a dětí nad 45 kg je obvykle 1 200–1 500 mg. Počáteční dávka je 3 tablety, za 6 až 8 hodin podáváme 2 tablety a pod dalších 6 až 8 hodinách ještě jedna tableta pro pacienty s tělesnou hmotností nad 60 kg. Nižší dávka 750–1 000 mg se používá pro částečně imunní pacienty, tzn. ty, kteří žijí dlouhodobě nebo trvale v endemických oblastech. U částečně imunních pacientů je počáteční dávka 3 tablety a po 6–8 hodinách ještě 1 tableta pro pacienty s tělesnou hmotností nad 60 kg.

**Děti:** orální dávka pro děti o tělesné hmotnosti pod 45 kg je 25 mg/kg, přičemž stav imunity se u dětí neuplatňuje. Jednotlivá dávka je 25 mg na kg tělesné hmotnosti tj. jedna tableta na 10 kg tělesné hmotnosti.

**Profylaktické podávání:** podávání začínáme jeden týden před odjezdem. Při pobytu v endemické oblasti 1–3 týdny dospělí a děti do 45 kg tělesné hmotnosti berou jednu tabletu týdně, děti o hmotnosti 15–19 kg čtvrt tablety, děti 20–30 kg půl tablety a děti o hmotnosti 31–45 kg tři čtvrtě tablety týdně; tablety se berou vždy ve stejný den v týdnu po dobu šesti týdnů – první dávka před odletem a zbylých pět tablet každý následující týden, tzn. po dobu pobytu a po příjezdu domů.

Při delším pobytu v endemické oblasti tj. nad tři týdny, se začíná a pokračuje jako u krátkého pobytu, první až čtvrtá tableta jednou týdně, od 5. tablety jednou za dva týdny. Tedy první tabletu týden před odletem a po přiletu ještě poslední dvě tablety, každá po dvou týdnech.

#### HALOFANTRIN

Tato relativně nová látka působí na všechny druhy malarických plazmodií, zvláště pak *P. falciparum* a *P. vivax*, ve stadiu erytrocytárních schizontů. Je velmi účinná proti rezistentním formám malárie. Mechanismus účinku není zcela znám, ale uvádí se, že je podobný chininu a chlorochinu.

Z nežádoucích účinků se uvádí nechutenství, pruritus a kašel. Látka je kardiotoxická (prodlužuje interval QT). Po jejím použití byla zaznamenána i náhlá úmrtí. Látka je kontraindikována při podávání látek, které ovlivňují srdeční vodivost a prodlužují interval QT jako chinin, chinidin, chlorochin, meflochin, ale i některá neuroleptika. Látka není z těchto důvodů vhodná pro léčbu pacientů trpících srdečním onemocněním, spojeným s prodlouženým intervalem QT (2, 7). Látka není v ČR registrována.

#### LUMEFANTRIN

Tato látka se nepoužívá jako monoterapie, je ale používána v kombinaci s artemethetrem (viz dále). Lumefantrin je antimalarikum, které bylo původně vyvinuto v Číně pro léčbu *P. falciparum* malárie. Mechanismus účinku lumefantrinu je podobný, jako mechanismus účinku chininu, meflochinu nebo halofantrinu. Ačkoliv je látka strukturálně podobná halofantrinu nevykazuje však kardiotoxické účinky, jako halofantrin (8). Lumefantrin se pomalu absorbuje

a má dlouhý eliminační poločas (až 5 dnů) (7). V ČR je registrován pouze v kombinaci s artemetherem (viz dále).

#### ARTEMETHER / LUMEFANTRIN

Tato kombinace je u nás registrována pod názvem RIAMET®, který obsahuje fixní poměr 1:6 artemetheru a lumefantrinu. Mechanismus účinku je vysvětlován tak, že v potravní vakuole parazita dochází ke konverzi hemu na netoxický malarický pigment homoizin a obě látky také inhibují syntézu nukleových kyselin parazita. Následkem těchto účinků dochází k potenciaci působení proti krevním schizontům. Je účinný i proti jiným kmenům *P. falciparum*, které jsou rezistentní vůči jiným antimalarikům. Zrychlení absorpce této kombinace je možno dosáhnout současným podáním potravy.

Léčba u částečně imunních dospělých pacientů – 4 tablety v jedné dávce při diagnóze a dále 4 tablety za 8, 24 a 48 hodin, tj. dohromady 16 tablet. V oblastech s multirezistencí plazmodií na antimalarika a u neimunních pacientů jsou podávány 4 tablety při diagnóze, po tom následují 4 tablety po 8 hodinách a následující dva dny se podávají 4 tablety dvakrát denně, tj. dohromady 24 tablet.

Přípravek je možno podávat jako pohotovostní léčbu u neimunních pacientů, kde není v místě okamžitá lékařská péče. Turista musí být před vycestováním vybaven Riametem. Dávkování je stejné jako u neimunních pacientů, tj. 24 tablet na jednu kúru (8).

Léčba u dětí:

- 5–15 kg – 1 tableta v době diagnózy, pak 1 tableta za 8, 24 a 48 hodin

- 15–25 kg – 2 tablety podle stejného schématu
- 25–35 kg – 3 tablety podle stejného schématu.

#### LÁTKY POUŽÍVANÉ ZŘÍDKA

##### CHINAKRIN

Chinakrin se už v současné době nepoužívá vzhledem k jeho nežádoucím účinkům, jmenovitě hemolytické anémii (viz také prima-chin). V současné době se místo něho používá chlorochin a příbuzné látky (2, 3).

##### DAPSON

Začal být používán při léčbě chlorochinorezistentní malárie způsobené *P. falciparum*, ale toxicita spojená s jeho podáním (např. agranulocytosa a hemolytická anémie) prakticky látku z této indikace vyřadila. Příležitostně je možno ho kombinovat s chlorochinem pro profylaxi chlorochinorezistentní *P. falciparum* malárie. Jinak se používá v kombinaci pro léčbu lepry.

#### MECHANIZMUS REZISTENCE PROTI CHLOROCHINU

Specifický protein P-glykoprotein funguje jako aktivní pumpa, která se snaží odstranit z buňky lipofilní látky. Tento mechanismus je podobný tzv. „multidrug“ rezistentnímu (Mdr) systému, který se vyskytuje např. v nádoru. Přítomný P-glykoprotein funguje tak, že než se látka dostane do buněk organismu, je rychle odstraněna, takže nemůže vykazat svoji toxicitu. Tudiž P-glykoprotein je schopen zvrátit tuto rezistenci a ukazuje se být důležitým ve smyslu nového přístupu k chemoterapii malárie (2, 3).

#### Literatura

1. Nguwa CN (Ed). Malaria pp. 154–165 In: Therapeutic Basis of Clinical Pharmacy in the Tropics. Macmillan Publishers Ltd, London 1986.
2. Fendrich Z. Antiprotozoární látky – malárie In: Lincová D, Fraghalí H, et al: Základní a aplikovaná farmakologie. Galén a Karolinum, Praha 2002: 488–492.
3. Scheibel LW. Antiprotozoal drugs. In: Modern Pharmacology with Clinical Applications. Craig CR and Stitzel RE (eds), 6<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004: 606–620.
4. Hartman J, Limbird L, Gilman A, (Eds). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th rd., New York, McGraw-Hill, 2001.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology Fourth Ed., Churchill Livingstone, Edinburgh 1999: 726–734.
6. Nohýnková E, Stejskal F. Malárie. Interní Med 2/2005.
7. Grahame-Smith DG, Aronson JK. Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy. Oxford University Press Inc., New York, 2002: 214–217.
8. Mikcomedex.
9. AISLP – aktuální verze.