

Застосування комбінації хініну з іншими препаратами при лікуванні хворих на тропічну малярію

В.І. ТРИХЛІБ

м. Київ

В статті приведені дані стосовно застосування хініну в поєднанні з іншими препаратами при лікуванні хворих на тропічну малярію.

Ключові слова: *хворі на малярію, хінін, доксицилін, артесунат, фансідар, халфан, амодіахін*

Малярія залишається великою проблемою в багатьох країнах світу, особливо в більшості тропічних країн. Щорічно збудниками даної інфекції інфікується значна кількість осіб, які мешкають у ендемічних країнах та приїжджають туди з різних причин і в наступному захворюють після повернення в свою країну.

В Україні щорічно реєструються завізні випадки малярії. Серед них спостерігаються і важкі форми з, на жаль, летальними наслідками. Переважно завізні випадки даної хвороби в Україні викликані збудниками тропічної та вивакс-малярії. Також зустрічаються випадки мікст-малярії, що ускладнює діагностику та має суттєвий вплив на перебіг хвороби та її наслідки.

Переважає кількість хворих захворює на дану інфекцію протягом перших 30 діб після повернення, але реєструються випадки захворювань і в більш тривалий термін – при малярії викликаній *P.vivax* або *P.ovale* – більше 1 року [1]. При цьому необхідно відмітити те, що при збільшенні терміну після прибуття в країну, відмічається і збільшення строку звернення до лікаря. Це пов'язується з меншою настороженістю хворих стосовно малярії. Пацієнти лихоманку більше всього пов'язують з гострими респіраторними захворюваннями, бронхітом, пневмонією, діареєю, гепатитом та ін. Але все це приводить до можливості розвитку у хворого важкої форми малярії з розвитком поліорганної недостатності.

Згідно рекомендацій ВОЗ, при лікуванні важких форм малярії призначають ін'єкційну форму хініну. Протягом багатьох років дана форма хініну була препаратом вибору при важкій формі малярії. Але на тлі його застосування можуть розвиватись різноманітні ускладнення. Останнім часом зустрічаються і випадки, коли при застосуванні хініну, клінічний ефект не спостерігається або є недостатнім.

У зв'язку з тим, що в багатьох регіонах зустрічаються випадки резистентності плазмодіїв малярії до існуючих специфічних препаратів, з метою покращення результатів лікування проводиться комбінація

різних специфічних препаратів. ВООЗ пропонує проведення комбінованої терапії, яка заснована на синергизмі препаратів, що буде сприяти збільшенню терапевтичної ефективності та меншому розвитку резистентності до препаратів [2].

При призначенні хініну його комбінують з доксицикліном, фансидаром, кліндаміцином, азітроміцином. Згідно з рекомендаціями ВООЗ та пропозиціями деяких авторів лікування малярії за допомогою комбінації хініну з доксицикліном, проводять протягом 7 діб [3, 4]. Але застосування даної комбінації обмежено в амбулаторних умовах, у вагітних та дітей молодше 8-12 років [5, 6]. З урахуванням протипоказань при вагітності призначають хінін в поєднанні з кліндаміцином (доксициклін протипоказаний). У вагітних в Таїланді лікування неускладненої форми малярії проводять і у вигляді монотерапії хініном (10 мг солі/кг кожні вісім годин) протягом також 7 діб. Показана ефективність та безпечність комбінації хініну з кліндаміцином у вагітних при застосуванні протягом 7 діб [7]. Діти лікуються багатьма препаратами, які застосовують для лікування дорослих, але хінін призначають сумісно з кліндаміцином або фансидаром [5]. У проведених раніше дослідженнях встановлений також синергизм азітроміцину з хініном. В країнах Африки комбінація хініну з азітроміцином застосовується протягом 3-х діб [8, 9]. Комбінація хініну з азітроміцином (1–1,5 грама/добу за 2–3 прийоми) протягом 3-х діб показала свою ефективність при лікуванні хворих в Індії [10], протягом 3-х – 5-и діб і в Таїланді [11].

У 1990 та 2000 рр. ВООЗ запропонувала рекомендації стосовно лікування важкої та неускладненої малярії [12, 13] і в 2006р. вона надала загальні рекомендації стосовно лікування важкої малярії [14]. Згідно досвіду фахівців з різних країн та даних рекомендацій при важких формах, церебральній малярії хінін або артемізін залишаються найбільш ефективними препаратами і лікування розпочинається з них. Артесунат призначається при наявності протипоказань для хініну.

Хінін залишається основним препаратом, але в останні роки препарати артемізину застосовуються все більше. У Бангладеші, Індії, Індонезії, М'янмарі були проведені рандомізовані дослідження ефективності внутрішньовенних форм артесунату та хініну при лікуванні важких форм малярії. При застосуванні артесунату летальність була 15%, а при лікуванні хініном – 22%.

Ін'єкції артесунату переносяться добре, в той же час при лікуванні хініном крім різних побічних ефектів (швидка неврологічна деградація протягом 24 годин після початку лікування, розвиток болю у верхній частині живота, нудоти, головного болю, астенії, блювоти, порушення слуху), також може спостерігатись розвиток і гіпоглікемії [15, 16, 17]. Особливо це спостерігається під час вагітності, що пов'язано з

гіперінсулінемією. Тому при застосуванні хініну необхідно постійно контролювати рівень глюкози в крові.

Що стосується терміну санації при застосуванні хініну та доксицикліну, то за даними R. Scott Millera зі співавторами протягом 7 діб санація проходила у 100% хворих [11].

Мета дослідження: з урахуванням даних літератури та особистих, коли призначення стандартної схеми хініну з доксицикліном було неефективним, нами була поставлена мета вивчити ефективність комбінації різних препаратів з хініном для лікування хворих на тропічну малярію.

Матеріали

Було оброблено дані 302 історій хворих на тропічну малярію легкого та середньоважкого перебігу (які лікувались в одній з Африканських країн високоендемічній по малярії).

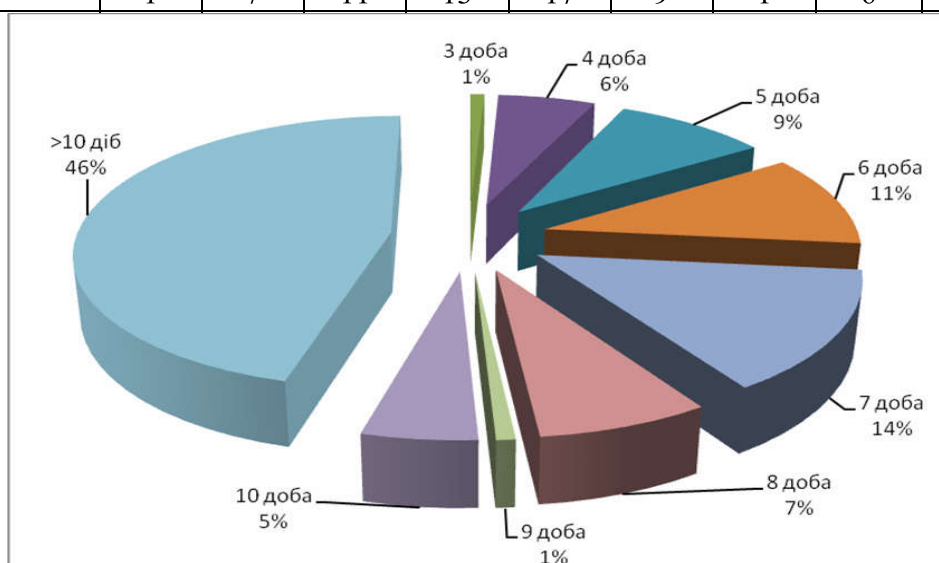
Результати та обговорення

Для лікування 120 осіб у віці 20–45 років, хворих на тропічну малярію застосовували хінін по 1800 мг та доксициклін 0,2 на добу, при цьому санація наступала в терміни, які приведені нижче.

Таблиця 1

Терміни санації хворих за допомогою хініну та доксицикліну

Терміни санації (діб)										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Пізніш ніж 10 діб
		1	7	11	13	17	9	1	6	55



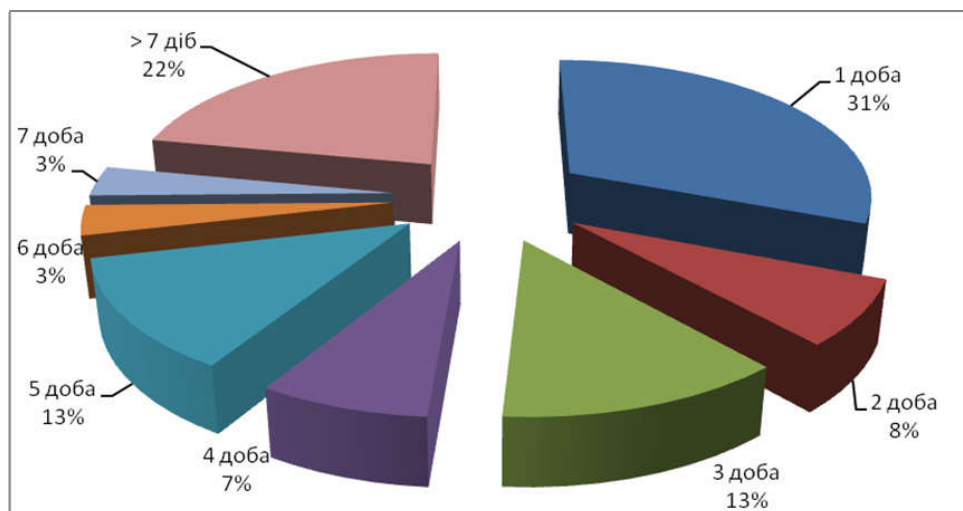
Діаграма № 1. Відсоток хворих залежно від термінів санації хворих на тропічну малярію за допомогою хініну 1800 мг та доксицикліну 0,2 г на добу.

З діаграми видно, що протягом 7 днів санація відбулась у 41% хворих, у 56% осіб вона відбулась до 10 днів, а у значної кількості (46%) санація відбулась в більш тривалій термін – пізніше ніж 10 днів. Тобто в країні перебування малярію викликали більш стійкі збудники тропічної малярії до хініну гідрохлориду з доксицикліном.

Тому, з метою покращення результатів лікування, застосовували різні комбінації препаратів. Так 182 хворим на тропічну малярію легкого та середньоважкого перебігу додатково до хініну гідрохлориду по 1800мг та доксицикліну по 0,2 г на добу додавались інші препарати: фансидар, артесунат, амодіахін, халфан.

Узагальнені дані по термінам санації за допомогою хініну, доксицикліну та додаванні інших препаратів: при додаванні в 1-у добу у 20 осіб санація настала протягом 8,45 днів; у 22 осіб додаткові препарати додавались з другої доби лікування, середній термін санації склав – 9,2 доби; у 9 осіб при додаванні на 3 добу він склав – 7,8 днів, у 16 осіб додавались на 4 добу – даний термін склав 9 днів; у 46 осіб на 5 добу – відповідно він склав 7,96 днів, у 15 осіб ліки додатково давались з 6 доби – 6,5 днів, у 15 осіб з 7 доби – 11,3 днів, у 1-го з 8 доби – 9 днів, у 10 осіб з 9 доби – 13,5 днів, у 9 осіб з 10 доби – 16,9 днів, у 19 осіб пізніше 10 доби – 22,4 доби. Тобто, з першого погляду, додавання інших препаратів до стандартної схеми лікування за допомогою хініну з доксицикліном, суттєво не впливало на терміни санації. Але загалом у 129 осіб (71,58%) санація настала протягом до 10 днів, що демонструє або більшу ефективність комбінації, або ефект позитивного впливу даних додаткових препаратів.

Але при подальшому аналізі було встановлено, що після додавання інших препаратів санація настає протягом від 1 до 4 днів, що видно з наступної діаграми.



Діаграма № 2. Відсоток хворих на тропічну малярію залежно від термінів санації після додавання інших препаратів до стандартної схеми лікування.

З даної діаграми видно, що додавання до стандартної схеми додаткових препаратів значно прискорювало санацію: у третій частини хворих санація наставала протягом 1 доби після додавання, практично у половини хворих (52%) – протягом 3-х діб. Це може свідчити про те, що до хініну з доксицикліном збудники малярії в даних країнах Африки більш стійкі ніж до препаратів, які додавались.

Залишається тільки питання, чому при додаванні інших препаратів навіть з першої доби санація наставала також в терміни біля 8 діб? Можливо за рахунок впливу різних препаратів? Тому ми окремо розглянули питання щодо ефекту різних комбінацій препаратів.

Далі представлені дані по терміну санації після додавання різних протималарійних ліків (найбільш ефективні комбінації):

(Хініна гідрохлорид 1800 мг +доксициклін 0,2) + артесунат 2 т (таблетки по 100 мг, тобто по 200 мг) * 2 р перша доба (4,7–5,0 мг на кг ваги тіла – добова доза), протягом 6 наступних діб по 1 т*2 р. (2,3–2,5 мг на кг ваги тіла – добова доза), – середній термін санації після додавання – 2,3 доби;

(Хініна гідрохлорид 1800 мг +доксициклін 0,2) + фансидар по 3 т протягом 3 діб – термін санації після додавання 1,6 діб;.

(Хініна гідрохлорид 1800 мг +доксициклін 0,2) + фансидар по 3 т 1 доба – термін санації після додавання 1,6 діб;

(Хініна гідрохлорид 1800мг +доксициклін 0,2) + артесунат 4 т (400мг) *2 р 1 доба (9,4–10 мг на кг ваги тіла – добова доза), в наступні 6 діб по 2 т *2 р (4,7–5,0 мг на кг ваги тіла – добова доза) — термін санації після додавання 1,3;

(Хініна гідрохлорид 1800 мг +доксициклін 0,2) + амодіахім по 3 т (таб. по 200 мг, тобто по 600 мг) на добу протягом 3 діб (по 7,05 мг препарату на кг ваги тіла на добу) – термін санації після додавання – 2,5 діб;

(Хініна гідрохлорид 1800мг +доксициклін 0,2) + 6 т халфана (таблетки по 250 мг, тобто по 1500 мг на добу, 17,6–18,75 мг препарату на кг маси тіла) протягом доби – термін санації після додавання 1,5 діб;

У випадках, коли термін санації був більш тривалим, навіть при додаванні різних протималарійних препаратів (їх комбінації), можна зробити висновок, що хворобу викликали збудники, які були резистентними до даних лікарських засобів. У випадках тривалої санації при лікуванні доводилось повторювати застосування комбінації різних препаратів.

Висновки

У хворих на тропічну малярію (які інфікувались в країнах Африки), при лікуванні хініном в поєднанні з доксицикліном в переважній більшості хворих санація відбувалась в терміни пізніші ніж 7 діб; додавання до стандартної схеми терапії хініну з доксицикліном інших препаратів (фансидару, артесунату, амодіахіну, халфана) сприяє швидшій санації.

Література

1. Mali S. Malaria Surveillance – United States, 2006. [Malaria case-report surveillance] / S. Mali, S. Steele, L. Slutsker, P.M. Arguin. // MMWR. – 2008. – Vol. 57 (SS05). – P. 24–39. – Available from: www.cdc.gov/malaria/clinicians.htm.
2. Antimalarial Drug Combination Therapy: Report of a WHO Technical Consultation / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2001.
3. Manual of Malaria Treatment / Ministry of Public Health. – Nonthaburi, Thailand, 2004.
4. Bunnag D. Quinine-tetracycline for multi-drug resistant falciparum malaria / D. Bunnag, J. Karbwang, K. Na-Bangchang [et al.] // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. – 1996. – Vol. 27. – P. 15–18.
5. Lalloo D.G. HPA Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers. UK malaria treatment guidelines / D.G. Lalloo, D. Shingadia, G. Pasvol [et al.] // J. Infect. – 2007. – Vol. 54 (2). – P. 111–121.
6. Fungladda W. Compliance with artesunate and quinine + tetracycline treatment of uncomplicated falciparum malaria in Thailand / W. Fungladda, E.R. Hornado, K. Thimasarn, [et al.] // Bull. World Health Organ. – 1998. – Vol. 76 (Suppl. 1). – P. 59–66.
7. McGready R. Randomized comparison of quinine-clindamycin versus artesunate in the treatment of falciparum malaria in pregnancy / R. McGready, Cho T. Samuel, L. Villegas [et al.] // Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg. – 2001. – Vol. 95. – P. 651–656.
8. Parola P. Controlled trial of 3-day quinine-clindamycin treatment versus 7-day quinine treatment for adult travelers with uncomplicated falciparum malaria imported from the tropics / P. Parola, S. Ranque, S. Badiaga [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2001. – Vol. 45. – P. 932–935.
9. Stauffer W. Diagnosis and treatment of malaria in children / W. Stauffer, P.R. Fischer // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37. – P. 1340–1348.
10. Dunne M.W. A multicenter study of azithromycin, alone and in combination with chloroquine, for the treatment of acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in India / M.W. Dunne, N. Singh, M. Shukla [et al.] // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 191. – P. 1582–1588.
11. Miller R.S. Effective treatment of uncomplicated *Plasmodium Falciparum Malaria* with azithromycin-quinine combinations: a randomized, dose-ranging study / R.S. Miller, C. Wongsrichanalai, N. Buathong [et al.] // J. Trop. Med. Hyg. – 2006. – Vol. 74 (3). – P. 401–406.
12. Severe falciparum malaria / World Health Organization Communicable Diseases Cluster // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2000. – Vol. 94 (Suppl. 1). – P. S1–90.
13. Severe and complicated malaria / World Health Organization Division of Control of Tropical Diseases // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1990. – Vol. 84 (Suppl. 2). – P. 1–65.
14. Guidelines for the Treatment of Malaria / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2006.
15. Dondorp A. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial / A. Dondorp, F. Nosten, K. Stepniewska [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 367 (9505). – P. 111.
16. Faiz M.A. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial / M.A. Faiz, E. Bin Yunus, M.R. Rahman [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366 (9487). – P. 717–725.
17. Bruneel F. The Clinical Spectrum of Severe Imported Falciparum Malaria in the Intensive Care Unit: Report of 188 Cases in Adults / F. Bruneel, L. Hocqueloux, C. Alberti [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2003. – Vol. 167. – P. 684–689.

Применение комбинации хинина с другими препаратами при лечении больных тропической малярией

В.И. ТРИХЛЕБ

В статье приведены данные по применению хинина в сочетании с другими препаратами при лечении больных тропической малярией.

Ключевые слова: *больные малярией, хинин, доксициклин, артемисулат, фансидар, халфан, амодиахин*

Application of combination of quinine with other drugs at treatment of patients with a falciparum malaria

V.I. TRYKHLIV

In the article the data on application of quinine in combination with other drugs at medical treatment of patients with a falciparum malaria are resulted.

Keywords: *patients with a malaria, quinine, doxytsyclin, artesunat, fansidar, halfan, amodiachin*

УДК 616.9

Профілактика грипу та гострих респіраторних захворювань в організованих колективах

**В.І. ТРИХЛІБ, В.Ф. СМОРГУНОВА, В.В. ГРУШКЕВИЧ,
О.В. ЩИПАНСЬКА, О.П. ЗДИР, В.П. ЛОЗИЦЬКИЙ, О.К. ДУДА,
Б.М. ГОРІШНИЙ, В.В. ТРЕТЬЯКОВ, А.П. ВОРОНКОВ**

м. Київ

В статті наведені дані щодо ефективності застосування амінокапронової кислоти для профілактики грипу та ГРЗ у осіб молодого віку.

Ключові слова: *профілактика, грип, ГРЗ*

Грип та гострі респіраторні захворювання є одними з найбільш соціально значимими захворюваннями. Згідно з офіційними даними в Російській Федерації щорічно реєструється 27,3–41,2 млн випадків захворювання респіраторними інфекціями, які обумовлюють приблизно 40% днів тимчасової непрацездатності населення. Є думка вважати, що реальна кількість захворілих, з урахуванням тих пацієнтів, що не звертаються за медичною допомогою, перевищує офіційні дані в 1,5–2 рази [1, 2].

Високий рівень захворюваності на гострі хвороби органів дихання (гострі респіраторні інфекції, грип, гострий бронхіт, пневмонії) є надзвичайно актуальною проблемою для медичної служби Збройних Сил [3, 4].