

СПЕЦИФІЧНА ТЕРАПІЯ НЕУСКЛАДНЕНИХ ФОРМ МАЛЯРІЇ

Трихліб В.І.

Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ»

Резюме. У статті приведений огляд літератури стосовно специфічної протималярійної терапії, протималярійних препаратах, схемах лікування та приведені схеми, які використовували військові медики.

Ключові слова: малярія, протималярійні препарати, схеми лікування.

Вступ. Малярія зберігає свою актуальність і в теперішній час. Щороку, біля 80 млн осіб з розвинутих країн, в тому числі з України, виїжджають до ендемічних по малярії країн з низьким рівнем розвитку. При цьому, загальна кількість мандрівників невідома, тому існує реальна складність у підрахунку ризику інфікування на ряд інфекцій, в тому числі і на малярію.

Імпорттропічних інфекційних захворювань, не характерних для європейських країн, реєструється щорічно. Серед імпортованих інфекційних захворювань, малярія залишається самою важливою загрозою для мандрівників. При цьому різновид завізної малярії залежить від країни, з якої прибули хворі. В структурі завізної малярії в переважній більшості малярія викликана *non-falciparum* різновидами. В той же час серед завізних випадків малярії, тропічна може займати значну частку, як це спостерігалось у Великій Британії, Франції, Німеччині, США, а також і в Україні.

В зв'язку з розмаїттям клінічних проявів хвороби, пацієнти або не звертаються за допомогою та лікуються самі, або звертаються до непрофільних відділень, що в наступному приводить до тяжкого та ускладненого перебігу аж до летальних випадків внаслідок відсутності своєчасного призначення ефективного лікування. Як правило до летальних наслідків приводить захворювання на тропічну малярію, але в останні роки спостерігається зростання кількості важких та ускладнених випадків і при інших видах малярії.

З метою запобігання розвитку тяжкого, ускладненого перебігу малярії, в лікуванні малярії найбільш ефективним вважається раннє встановлення вірного діагнозу та швидке призначення ефективною специфічної терапії. Ускладнює ситуацію з приводу лікування те, що розширюється перелік країн де, спостерігається резистентність збудників малярії до існуючих протималярійних препаратів. Це спостерігається в країнах Африки, південно-східній Азії. З довготривалим застосуванням неефективних препаратів пов'язується збільшення рівня захворюваності на малярію та летальності в даних регіонах. Також, в країнах Африки на південь від Сахари часто зустрічаються поліклональні форми збудників, що обмежує застосування препаратів в зв'язку з резистентністю збудників до них. Вважається, що дана інфекція стабільна на протязі тривалого часу, але останнім часом спостерігається і зміни в генотипах плазмодіїв. Так дослідження, які були проведені у Франції показали зміни в генотипах збудників на протязі декількох годин від початку лікування хініном [1]. В той же час, дослідження, які були проведені у Швеції, не показали змін в генотипах на

протязі 12 годин терапії хініном [2], що потребує подальшого вивчення, особливо у випадках пояснення розвитку рецидивуючого перебігу малярії, розповсюдження резистентних форм збудників.

В зв'язку з даними питаннями, на даний час продовжується пошук нових протималярійних препаратів, схем лікування з метою покращення результатів терапії.

Мета дослідження: з урахуванням того, що в світі на даний час існує значна кількість протималярійних препаратів про які українські лікарі інформовані недостатньо, а також особливості схем їх застосування, ми поставили ціль провести огляд літератури щодо досвіду лікування малярії, який був отриманий військовими лікарями при перебуванні у відрядженні, та після повернення в Україну.

Матеріали і методи: проведений огляд літератури стосовно протималярійних препаратів, схем їх застосування, існуючих проблем в лікуванні при проведенні специфічної терапії малярії, а також аналіз історій хвороб хворих на малярію з числа військовослужбовців - миротворців.

Результати та їх обговорення. На даний час, у багатьох країнах світу окрім хініну широко застосовуються дешеві та доступні протималярійні препарати – хлорохін, примахін та фансидар. Хлорохін залишається препаратом першої лінії для лікування малярії в Індії, Філіппінах, Індонезії. Більш ефективних – сучасних препаратів, в тому числі комбінованих, в багатьох країнах або немає, або кількість їх недостатня, або вони для широкого населення не доступні у зв'язку з їх дороговартістю.

Водночас, зростаюча резистентність збудників малярії до протималярійних препаратів становиться все більше актуальною проблемою для органів охорони здоров'я. Так, спостерігається розповсюдження регіонів, де збудники малярії резистентні до хлорохіну, фансидару, мефлохіну та ін. препаратів, що сприяє збільшенню кількості летальних наслідків. Прикладом цього є Бангладеш, де за даними ВООЗ з 1970-х років спостерігається зростання резистентності до хлорохіну, фансидару, та Таїланд [3,4].

В країнах Африки також спостерігається розповсюдження резистентності до широко доступних та недорогих препаратів – хлорохіну та фансидару, що представляє велику загрозу для населення Африки [5]. Про резистентність до ряду препаратів у країнах Центральної Африки також вказують і інші дослідники [6,7]. Дослідження, що були проведені ВООЗ в 2002-2004рр. в центральній Африці показали відсутність ефекту при лікуванні хлорохіном, амодіахіном, фансидаром, хлорохіном в поєднанні з фансидаром, амідіахіном з фансидаром [8]. Про наявність резистентності до амодіахіну відмічають Rwagacondo SE зі співавторами, 2004р. [9]. Резистентність збудників до фансидару розповсюджується в країнах Азії, Африки. Спостерігається розповсюдження резистентності і до хініну з країн південно-східної Азії в країни Африки.

У даній ситуації фахівцями проводяться різноманітні дослідження з метою подання резистентності, розробки нових препаратів та схем лікування. Так в одному з них, була спроба з метою покращення ефективності хлорохіну збільшити його дозировку більш за стандартну 25 mg/kg, та отриманий позитивний ефект [10]. Також позитивний результат отримали і інші дослідники

при застосуванні хлорохіну в дозирівці 50 mg/kg [11]. В той же час інші дослідження у Східному Тиморі в 2000р. вказали на те, що у 2/3 хворих був рецидивуючий перебіг при лікуванні хлорохіном в дозирівці 1500 мг на протязі курсу терапії більше 3-х діб [12]. У зв'язку з резистентністю, що зростає ВООЗ переглянула керівні принципи щодо лікування малярії з введенням комбінованої терапії на основі препаратів артемізініна [13]. Маляріологи вважають, що комбінована терапія кращий спосіб лікування резистентної малярії, так як зменшує появу резистентності до нових препаратів, їх поєднання посилює їх сумісну силу, зменшує верогідність появи мутацій в паразитах, які приводять до зростання резистентності. Більше уваги в комбінованій терапії приділяється застосуванню препаратів з різним механізмом та терміном дії, так як раніше встановлено, що резистентність швидше розвивається до препаратів з довгим періодом полувиведення.

В зв'язку з приведеним вище існують різні думки стосовно того - яка схема на даний час краще.

Так рядом досліджень показана ефективність застосування в Бангладеші схеми лікування неускладнених форм малярії за допомогою хініну (10 мг/кг за дозу) на протязі 3-х діб в поєднанні з фансидаром однократної його дози на 4 день лікування (сульфадоксин 25 мг/кг з періметаміном 1,25 мг/кг), ефективність даної схеми була в 87,3% випадків). Випадки появи рецидивів при даній схемі лікування були біля 28 доби спостереження і пов'язане, як вони вважають, з коротким курсом призначення хініну в зв'язку з побічними діями хініну [4].

Іншими дослідниками встановлена ефективність лікування малярії в Бангладеші в 63,4% випадків за допомогою комбінації фансидара та хлорохіну [14].

Дослідження в Кампалі в 2000р. показали більшу ефективність поєднаного застосування хлорохіну та фансидару, ніж монотерапія фансидаром, але гірше ніж поєднане застосування амодіахіну з фансидаром [15].

Одним з перспективних препаратів на даний час для лікування мультирезистентних форм малярії є артесунат, який відноситься до шизонтоцидних препаратів з коротким періодом напіврозпаду (< 2 годин). Похідні артемізініну (головним чином arteether, artemether та artesunate), все ширше застосовуються в місцях, де розвинулась резистентність до доступних протималярійних препаратів. Препарати даної групи показали добрий ефект при лікуванні малярії в Таїланді, який проявлявся в більш швидкому зменшенні рівня паразитемії, проявів малярії при відсутності негативних побічних проявів. Тому в більшості протоколів по лікуванню малярії пропонують застосовувати деривати артемізініну в комбінації з іншими препаратами.

На даний час є багато рекомендацій по застосуванню комбінованої терапії в країнах Африки на основі похідних артемізініну. В багатьох дослідженнях показана більша ефективність застосування комбінацій препаратів: артеметер-люмефантрину, артесунату – сульфадоксин/піриметеміну, артесунату-амодіахіну, артесунату-мефлохіну в порівнянні з монотерапією сульфадоксин-піриметеміном, амодіахіном, мефлохіном.

Дослідження, які були проведені в Малі, показали добрий лікувальний ефект комбінації препаратів 200 мг артесунату в поєднанні з фансидаром,

артеметера-люмефантрину на протязі 3-х діб, при чому перша комбінація дала кращі результати [16].

В той же час є дані і про велику частоту рецидивів при застосуванні артемізініну та його похідних у вигляді монотерапії та короткого курсу. Існує думка про те, що комбінована терапія у вигляді артеметера-люмефантрину (Coartem®), яка ефективна в країнах на південно-східній Азії, може бути не ефективна в країнах Африки в зв'язку з тим, що Похідні артемізініна мають короткий період напіврозпаду і тому в крові пацієнта буде тривалий час залишатись один тільки препарат і тому в країнах Азії, де ризик нового інфікування низький, це не проблема, в той же час в країнах Африки, де люди можуть інфікуватись щоденно, збудники легко пристосовуються до препаратів. Інша причина, що обмежує застосування – токсичність похідних артемізініну. З урахуванням можливостей їх тератогенного впливу у вагітних, це обмежує їх застосування у жінок дітородного віку.

В даних ситуаціях може допомогти комбінація амодіахіну, який володіє тривалим періодом напіврозпаду (9-18 діб), з іншими препаратами. Сумісне застосування амодіахіну 25 мг/кг та фансидару по 3т показало добрий ефект в Уганді, Занзібарі, Танзанії [17, 18, 19]. В той же час, після 1980р., коли амодіахін широко застосовувався з метою лікування та профілактики, встановлено, що він може викликати агранулоцитоз, нейтропенію, гепатит, що значно обмежило застосування в останні роки.

Гарний ефект в лікуванні був отриманий і при сумісному застосуванні хініну (30 мг/кг/добу) та азітроміцину по 500мг 2-3 рази на добу з курсом терапії 3-5 діб [20].

Згідно рекомендацій ВООЗ (2010) для лікування неускладненої тропічної малярії застосовують артемізінін-комбіновану терапію (АКТ): артеметер плюс люмефантрин; артеметер плюс амодіахін; артеметер плюс мефлохін; артеметер плюс сульфадоксин/піриметамін [21]. Схеми резерву для лікування тропічної малярії: артеметер плюс тетрациклін або доксициклін, або кліндаміцин – 7 діб; хінін плюс тетрациклін або доксициклін або кліндаміцин – 7 діб.

Згідно цих рекомендацій, лікування неускладненої малярії у мандрівників, які захворіли після перебування в ендемічних країнах, слід проводити за допомогою: атоваквон плюс прогуаніл (15/6 мг/кг [доросла доза - 4 таблетки] один раз на добу протягом 3 діб); артеметер плюс люмефантрин; дігідроартемізінін плюс люмефантрин, дігідроартемізінін плюс піпераквін; хінін плюс доксициклін або кліндаміцин.

Згідно рекомендацій ВООЗ дані препарати призначаються наступним чином:

Комбінація артеметера та амодіахіну: 4 мг/кг/добу артеметера та 10 мг/кг/добу амодіахіну один раз на день протягом 3 діб. Терапевтична доза між 2-10 мг/кг/добу артеметера та амодіахіну 7.5-15 мг/кг/добу. Комбінація ефективна в місцях де після лікування амодіахіном у вигляді монотерапії, при спостереженні на протязі 28 діб, ефективність вище ніж 80%.

Артеметер плюс мефлохін: 4 мг/кг/добу артеметера за один раз на добу протягом 3 діб та 25 мг/кг мефлохіну (або за два дні – в 1-й 15 мг/кг та на 2-й 0

мг/кг, або протягом 3-х діб по 8,3 мг/кг/добу за 1 раз на день. Терапевтична доза між 2-10 мг/кг/добу артезунату та 7-11 мг/кг/добу мефлохіну.

Артезунат плюс периметамин та сульфадоксин: 4 мг/кг/день артезунату за один раз на добу протягом 3 діб та одноразове призначення 25/1,25 мг/кг сульфадоксину та периметаміну. Терапевтична доза між 2-10 мг/кг/добу артезунату та 25-70/1.25-3.5 мг/кг сульфадоксину та периметаміну. Комбінація ефективна в місцях де після лікування амодіахіном у вигляді монотерапії, при спостереженні на протязі 28 діб, ефективність вище ніж 80%.

Дігідроартемізінін з піпераквіном: 4 мг/кг/добу дігідроартемізініну та 18 мг/кг/добу піпераквіну за один раз на добу протягом 3-х діб. Терапевтична доза між 2-10 мг/кг/добу дігідроартемізініну та 16-26 мг/кг/добу піпераквіну.

Артезунат плюс тетрациклін або доксициклін, або кліндаміцин: артезунат (2 мг/кг один раз на добу) плюс тетрациклін (4 мг/кг чотири рази на добу, або доксициклін (3,5 мг/кг один раз на добу), або кліндаміцин (10 мг/кг два рази на добу). Люба комбінація призначається на протязі 7 діб.

Також, згідно рекомендацій А.М. Бронштейна, М.О. Малишева (2007), для лікування неускладнених форм тропічної малярії призначають [22]:

1) артезунат в 1 добу 4 мг/кг на добу в 2 прийоми, на 2-й – 5 день день – по 2мг/кг на добу в 2 прийоми або 4мг/кг на добу в 2 прийоми на протязі 3 дьб, після лікування артезунатом призначається лікування мефлохіном.

2) артеметр-лумефантрин (в таблетці 20 мг артеметера + 120 мг лумефантрина) В середньому на курс лікування 9,6мг /кг артеметера та 57,9 мг/кг лумефантрина. Дорослі приймають по 4 таб 2 рази на день на протязі 3-х діб (6 доз);

3) мефлохін (перша схема – 15 мг основи/кг в 2 прийоми з інтервалом 6-8 годин або друга схема- 15 мг/основи/кг в 2 прийоми з інтервалом 6-8 годин, через 6-24 голдини – 10 мг основи/кг в 1 прийом

4) сульфадоксин-пириметамін (в таблетці 500 мг сульфадоксина+25мг пириметаміна) – дорослі приймають 3 таб.

5) хінін по 8мг основи/кг на прийом – 3 рази на добу на протязі 7 діб, або хінін в поєднанні з доксицикліном по 100 мг на добу (тетрацикліном по 250мг 4 рази на добу; або кліндаміцином по 10 мг/кг на добу в 2 прийоми) на протязі 7 діб.

6) галофантрин призначають в добовій дозі 24 мг/кг в 3 прийоми з інтервалом в 6 годин.

7) атоваквон-прогуаніл (в таблетках по 250 мг атоваквона та 100 мг прогугніла) Приймають в 1 прийом на добу на протязі 3- діб.

Для терапії вже випускають таблетки з комбінованими препаратами: артеметр-лумефантрин (в таблетці 20 мг артеметера + 120 мг лумефантрину), артезунат плюс амодіахін (в таблетках - 25/67,5, 50/135 або 100/270 мг артезунату і амодіахіну; артезунат плюс мефлохін (в таблетці 50 мг артезунату та 250 мг мефлохіну); артезунату плюс сульфадоксина та периметамін (в таблетках 50 мг артезунату та 500 мг сульфадоксину та 25 мг периметаміну); дигідроартемізінін плюс пипераквін (в таблетці 40 мг дигідроартемізініну та 320 мг пипераквіну.

Далі представлені рекомендації ВООЗ по застосуванню протималарійних препаратів в деяких країнах світу, з яких в Україну завозилась малярія табл. 1.

Рекомендації ВООЗ по застосуванню протималарійних препаратів в деяких країнах світу, з яких в Україну завозилась малярія

Країна	Збудник	Запропоноване лікування		Лікування при відсутності ефекту	Лікування важкої малярії	Вагітні	
		Лаб. не підтверж.	Лаб. підтвердж			Профілактика	Лікування
Камерун	<i>P. falciparum</i>	ASU+AQ	ASU+AQ	Q(7діб)	Q(7діб)	SP (IPT)	
Дем.Респ. Конго	<i>P. falciparum</i>	SP	SP	Q(7діб)		SP (IPT)	
Конго	<i>P. vivax</i>						
Конго	<i>P. falciparum</i>	CQ	CQ	SP	Q(7діб)	CQ	
Екват. Гвінея	<i>P. falciparum</i>	CQ	CQ	Q(7діб)	Q(7діб)		
Ефіопія	<i>P. falciparum</i>	ATM-LUM	ATM-LUM	Q(7діб)	Q(7діб)		
	<i>P. vivax</i>	CQ					
Кенія	<i>P. falciparum</i>	ATM-LUM	ATM-LUM	Q(7діб)	Q(7діб)	SP (IPT)	Q(7діб)
Сомалі	<i>P. falciparum</i>	CQ	CQ	SP	Q	SP(IPT)	
Уганда	<i>P. falciparum</i>	ATM-LUM	ATM-LUM	Q(7діб)	Q(7діб)	SP(IPT)	Q(7діб)
Танзанія	<i>P. falciparum</i>	ATM-LUM ASU+AQ (Занзібар)	ATM-LUM ASU+AQ (Занзібар)	Q(7діб) ATM-LUM (Занзібар)	Q(7діб)	SP(IPT)	SP
	<i>P. vivax</i>	NA					
Єгипет	<i>P. falciparum</i>		CQ+PQ	SP	Q(7діб)		
	<i>P. vivax</i>	CQ+PQ (14діб)					
Морокко	<i>P. falciparum</i>		ATM-LUM	Q(7діб)	Q		
		CQ+PQ (14діб)					
Ангола	<i>P. falciparum</i>	CQ	CQ	SP	Q(7діб)	CQ	
Мозамбік	<i>P. falciparum</i>	AQ+SP	AQ+SP	ATM-LUM	Q(7діб)	SP(IPT)	
Намібія	<i>P. falciparum</i>	ATM-LUM	ATM-LUM	Q(7діб)	Q(7діб)	SP(IPT)	Q
	<i>P. vivax</i>	CQ					
Бенін	<i>P. falciparum</i>	ATM-LUM	ATM-LUM	Q(7діб)	Q(7діб)	SP(IPT)	
Кот-Д'юар	<i>P. falciparum</i>	AQ or SP	AQ or SP	ATM-LUM or AS+MQ	Q(7діб)	SP(IPT)	
Гамбія	<i>P. falciparum</i>	ATM-LUM	ATM-LUM	Q(7діб)	Q(7діб)	CQ	
Гана	<i>P. falciparum</i>	ASU+AQ	ASU+AQ	Q(7діб)	Q(7діб)	SP(IPT)	Q or ASU+AQ
Гвінея	<i>P. falciparum</i>	CQ	CQ	SP	Q(7діб)	SP(IPT)	
Гвінея -Бісау	<i>P. falciparum</i>	CQ	CQ	SP	Q(7діб)	SP(IPT)	
Ліберія	<i>P. falciparum</i>	ASU+AQ	ASU+AQ	Q(7діб)	Q(7діб)		
Малі	<i>P. falciparum</i>	ATM-LUM	ATM-LUM	ASU+SP	Q(7діб)	SP(IPT)	
Нігер	<i>P. falciparum</i>	ATM-LUM	ATM-LUM	Q(7діб)	Q(7діб)	CQ	
Нігерія	<i>P. falciparum</i>	ATM-LUM	ATM-LUM	Q(7діб)	Q(7діб)	SP	AST
	<i>P. vivax</i>	NA					
Сьєрра-Леоне	<i>P. falciparum</i>	ASU+AQ	ASU+AQ	Q(7діб)	Q(7діб)	CQ	
Шрі-Ланка	<i>P. falciparum</i>	CQ+PQ	CQ+PQ	CQ+PQ	Q(7діб)		CQ or Q
	<i>P. vivax</i>	CQ+PQ					
Пакистан	<i>P. falciparum</i>	CQ	CQ+PQ(3діб)	SP	Q		CQ
	<i>P. vivax</i>	CQ+PQ(5 діб)					
Турція	<i>P. falciparum</i>	CQ	CQ+PQ(3діб)	Q(7діб)	Q(7діб)		CQ
	<i>P. vivax</i>	CQ+PQ(14 діб)					
Йемен	<i>P. falciparum</i>	CQ	CQ	SP+PQ(1діб)	CQ		
	<i>P. vivax</i>	CQ+PQ(14 діб)					
Індія	<i>P. falciparum</i>	CQ ASU (3діб) + SP	CQ+PQ ASU(3діб)+SP	SP	Q(7діб)	CQ	CQ
	<i>P. vivax</i>	CQ+PQ					
Індонезія	<i>P. falciparum</i>	CQ+PQ	ASU(3діб)+ AQ	SP	Q(7діб)	CQ	CQ
	<i>P. vivax</i>	CQ+PQ(5 діб)					
Мальдіви	<i>P. falciparum</i>		CQ+PQ	MQ+ SP	Q(5діб)		

	P. vivax	CQ+PQ(5 діб)					
Таїланд	P. falciparum	NA	MQ or MQ (2 діб)	Q(7діб)+T (7діб)	ASU or Q	NA	Q(7діб)
	P. vivax	CQ+PQ					
Камбоджа	P. falciparum	ASU(3діб)+ MQ	ASU(3діб)+ MQ	Q(7діб)+T (7діб)	ATM(IM)+ MQ		Q(7діб) or ASU+MQ
	P. vivax	CQ					
Кітай	P. falciparum	CQ/ATM((5 діб)/DHA	ATM/ASU(5 діб)/DHA	ATM/ASU (7діб)/Q/PYR	ATM or QC		Q(7діб)/C Q
	P. vivax	CQ+PQ(8 діб)					
Малайзія	P. falciparum		CQ/SP/CQ+ SP (3діб)+/- PQ(3 діб)	Q(7діб)+T(7ді б) or MQ	Q(7діб)	CQ	Q(7діб)
	P. vivax	CQ+PQ(14 діб)					
Папуа Нова Гвінея	P. falciparum	CQ/AQ+SP	CQ/AQ+SP	ASU(7діб)+SP	ATM(7діб)+ SP	CQ	CQ or Q
	P. vivax	CQ+PQ(14діб) or CQ+SP+PQ					
Філіппіни	P. falciparum	CQ+SP+PQ	CQ+SP+PQ	ATM-LUM	Q(7діб)+T	CQ	CQ+SP
Соломоно ви острова	P. falciparum	CQ or CQ+SP	CQ+SP	Q(3діб)+SP	Q(7діб)	CQ	CQ+SP
	P. vivax	CQ+PQ(14діб) or CQ+SP+PQ					
Гаїті			CQ+PQ (3діб)				
Аргентина	P. vivax	CQ+PQ					
Бразилія	P. falciparum		Q(3 діб)+D(5 діб)+PQ(6 діб) Q(3 діб) +D(5діб)+PQ	MQ15/20+PQ(2 діб) MQ15/25+PQ	ASU vs ART or Q		Q (Pf) or CQ(Pv)
	P. vivax	CQ+PQ(7 діб)					

Де: AQ – амодаіхін, CQ – хлорохін, MQ – мефлохін, PQ – примахін, Q – хінін, ASU+MQ – артесунат плюс мефлохін, ATM-LUM – артеметер плюс люмефантрин, ASU – артесунат, AS+AQ – артесунат плюс амодаіхін; ASU+SP – артесунат плюс сульфадоксим-піриметамін, DHA+PPQ дідідроартемізінін плюс піпераквін, SP - сульфадоксим-піриметамін

Нами були опрацьовані історії хвороб хворих на малярію миротворців легкого та середньотяжкого неускладненого перебігу. Встановлено, що середня тривалість лихоманки у хворих на малярію була $2,26 \pm 0,12$ (мін - 0, макс – 13,0) діб. У хворих легкої тяжкості – 218 осіб – $1,6 \pm 0,1$ (від 0 до 13), у хворих середньої тяжкості – 107 хворих $3,5 \pm 0,22$ (мін - 0, макс – 13,0) доби. Тобто, у більшості хворих в середньому тривалість лихоманки була біля 3-х діб, хоча були хворі у котрих вона тривала до 13 діб.

Згідно літературних даних існують різні критерії ефективності лікування: рання відмова від лікування (ETF) – наявність паразитемії та будь якої з інших ознак: розвиток ускладнень або тяжкої малярії в 1, 2 або 3 добу, температура тіла $37,5^{\circ}\text{C}$ на 2 або 3 добу; на 3 добу рівень паразитемії 25 % від початкових цифр в перший день; пізня відмова лікування (LTF) – наявність паразитемії між 4 та 14 добами та одного з ознак розвитку тяжкої малярії, ускладнень, температура тіла $37,5^{\circ}\text{C}$; адекватна клінічна реакція (ACR) – коли не зустрічаються критерії з іншими проявами – відсутність паразитемії на 14 добу незалежно від температури, наявність паразитемії при температурі тіла $<37,5^{\circ}\text{C}$ [23].

При лікуванні хворих застосовувались різноманітні схеми лікування, спочатку могли бути ін'єкційні, а потім таблетовані препарати, або відразу –

таблетовані. Тому при вивченні історій хвороб була поставлена задача вивчити схеми терапії на протязі перших трьох діб лікування.

Нижче представлені схеми лікування на протязі трьох діб від початку госпіталізації: схема №1 - доксициклін по 0,2, хініна гідрохлорид по 1800мг на добу – 3 доби; схема №2 - артесунат (таб по 50мг; в перший день по 2 таб 2 рази на день, в наступні дні по 1т 2 рази на день), доксициклін по 0,2 – 3 доби; схема №3 - артесунат (таб по 50мг; в перший день по 2 таб 2 рази на день, в наступні дні по 1т 2 рази на день); схема №4 - хініна дігідрохлорид по 1800мг 1 добу в/в, потім 2 доби по 1800мг внутрішньо в поєднанні з доксицикліном по 0,2 3 доби; схема №5 хініна гідрохлорид по 1800мг (внутрішньо) – 3 доби; схема №6 хініна дігідрохлорид 1800мг 1 доба, а наступному хініна гідро хлорид 1800мг на добу 2 доби, доксициклін по 0,2 3 доби, на 2 та 3 добу по 2 таб фансидара; схема №7 доксициклін по 0,2 3 доби, фансидар по 3 таб 3 доби, хініна гідрохлорид 3600; схема №8 артесунат 200мг 1 доба, в наступному по 150мг на добу, доксициклін по 0,2, хініна гідрохлорид по 1800мг на добу – 3 доби.

Отримані наступні дані: середня тривалість лихоманки (діб) у хворих легкої тяжкості при лікування схемою №1 у 110 осіб була – $1,75 \pm 0,17$ (мін - 0, макс – 13,0), а у хворих середньої тяжкості у 78 осіб – $3,74 \pm 0,25$ (мін - 0, макс – 12,0); при лікування схемою №2 у 27 осіб з легкою формою була – $1,4 \pm 0,29$ (мін - 0, макс – 6,0), хворих середньої тяжкості, які отримували дану схему лікування не було; у хворих легкої тяжкості при лікування схемою №3 у 11 осіб була – $1,27 \pm 0,14$ (мін - 0, макс – 2,0), хворий середньої тяжкості, який отримував дану схему лікування був один, термін лихоманки - 1 доба; середня тривалість лихоманки у хворих легкої тяжкості при лікування схемою №4 у 11 осіб була – $0,73 \pm 0,27$ (мін - 0, макс – 3,0), а у хворих середньої тяжкості у 5 осіб – $3,2 \pm 1,3$ (мін - 1, макс – 8,0); середня тривалість лихоманки у хворих легкої тяжкості при лікування схемою №5 у 7 осіб – $1,6 \pm 0,6$ (від 0 до 5), у хворих середньої тяжкості – 4-х хворих $4,0 \pm 1,9$ (мін - 0, макс – 9,0); середня тривалість лихоманки у хворих легкої тяжкості при лікування схемою №6 у 12 осіб – $1,9 \pm 0,3$ (від 0 до 4), у хворих середньої тяжкості – 1-го хворого 4,0 доба; середня тривалість лихоманки у хворих легкої тяжкості при лікування схемою №7 у 6 осіб – $1,8 \pm 0,6$ (від 0 до 4), у хворих середньої тяжкості – 4-х хворих $1,5 \pm 0,87$ (від 0 до 4) доба; середня тривалість лихоманки у хворих легкої тяжкості при лікування схемою №8 у 8 осіб – $1,5 \pm 0,57$ (від 0 до 5), у хворих середньої тяжкості – у 2-х хворих $3,0 \pm 2,0$ (від 0 до 5) доба.

Висновки:

1. В теперішній час спостерігається розповсюдження регіонів де реєструється резистентність до протималярійних препаратів;

2. З урахуванням різної чутливості збудників до специфічних препаратів, обмеженого переліку в країнах наявних протималярійних препаратів - при лікуванні тропічної малярії пропонуються різні комбіновані схеми;

3. При лікуванні тропічної малярії на протязі перших трьох діб більш ефективною схемою було призначення, на протязі однієї доби внутрішньовенно хініну дігідрохлориду, з наступним отриманням хініну в таблетованій формі з доксицикліном;

4. Альтернативні схеми з добрим ефектом для лікування тропічної малярії з легким, середньотяжким неускладненим перебігом - №2, 3, 5, 8.

Література:

1. Jafari S. Plasmodium falciparum clonal population dynamics during malaria treatment / S. Jafari, J. Le Bras, O. Bouchaud [et al.] // J Infect Dis - 2004. – Vol.189. - P.195 – 203.

2. Färnert A. Limited advantage of multiple consecutive samples for genotyping Plasmodium falciparum populations during the first days of treatment / A. Färnert, A. Bjorkman // J Trop Med Hyg. – 2005. – Vol.73. – P.204–206.

3. WHO: World Malaria Report., 2005 <http://rbm.who.int>

4. Thriemer K. Therapeutic efficacy of quinine plus sulfadoxine-pyremethamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Bangladesh /K. Thriemer, R.Haque, Y.Wagatsuma [et al.] // J. Trop. Med. Hyg.- 2006. – Vol.75(4).- P.645–649.

5. WHO: Position of WHO's Roll Back Malaria Department on malaria treatment policy. 2010. <http://www.emro.who.int/rbm.>)

6. Basco LКю Therapeutic efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine and the sulfadoxinepyrimethamine-amodiaquine combination against uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in young children in Cameroon / LK. Basco, A. Same-Ekobo, VF. Ngane [et al.] // Bull World Health Organ. - 2002. – Vol.80. – P.538–545.

7. Kazadi WM. Assessing the efficacy of chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in the Democratic Republic of Congo / WM.Kazadi, S.Vong, BN.Makina [et al.] // Trop Med Int Health. - 2003. – Vol.8. – P.868–875.

8. Menard D. Efficacy of chloroquine, amodiaquine, sulfadoxine-pyrimethamine, chloroquine-sulfadoxine-pyrimethamine combination, and amodiaquine-sulfadoxine-pyrimethamine combination in Central African children with noncomplicated malaria /D. Menard, N. Madji, A.Manirazika // J Trop Med Hyg. – 2005. – Vol.72. – P.581–585.

9. Rwagacondo CE. Is amodiaquine failing in Rwanda? Efficacy of amodiaquine alone and combined with artesunate in children with uncomplicated malaria /CE.Rwagacondo, C.Karema, V.Mugisha //Trop Med Int Health. - 2004. – 9. – P.1091–1098.

10. de Andrade JG. A randomized clinical trial with high dose of chloroquine for treatment of Plasmodium falciparum malaria in Brazil / JG. de Andrade, AL. de Andrade, ES. Araujo // Rev Inst Med TropSao Paulo - 1992. – Vol.34. – P.467–473.

11. Kofoed P.-E. Treatment of children with plasmodium falciparum malaria with chloroquine in Guinea-Bissau / P.-E. Kofoed, F. Lopez, P.Johansson [et al.] //J. Trop. Med. Hyg. - 2002. – Vol. 67(1).- P.28–31.

12. Chen N. Short report: molecular evaluation oh the efficacy of chloroquine treatment of uncomplicated plasmodium falciparum malaria in East Timor / N.Chen, J.Baker, N.Ezard [et al.] // J. Trop. Med. Hyg. – 2002. – Vol.67(1). – P.64–66.

13. WHO: The Use of Antimalarial Drugs: Report of an Informal Consultation. Geneva: World Health Organization. November 13–17, 2000. WHO/CDS/RBM/2001.33.

14. Van den Broek IV. Efficacy of chloroquine + sulfadoxine–pyrimethamine, mefloquine + artesunate and artemether +lumefantrine combination therapies to treat Plasmodium falciparum malaria in the Chittagong Hill Tracts, Bangladesh / IV. Van den Broek, UA. Maung, A. Peters [et al.] // Trans R Soc Trop Med Hyg. - 2005. – Vol.99. – P.727–735.
15. Gasasira AF. Comparative efficacy of aminoquinoline-antifolate combinations for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Kampala, Uganda / AF.Gasasira, G. Dorsey, B. Nzarubara [et al.] // J Trop Med Hyg. - 2003. – Vol. 68. – P.127–132.
16. Sagara I. Randomized trial of artesunate – sulfamethoxypyrazine-pyrimethamine versus artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated plasmodium falciparum malaria in Mali // I. Sagara, A. Disco, A. Djimde [et al.] //J. Trop. Med. Hyg. – 2006. –Vol.75(4). – P.630–636.
17. Dorsey G. Sulfadoxine/pyrimethamine alone or with amodiaquine or artesunate for treatment of uncomplicated malaria: a longitudinal randomised trial / G. Dorsey, D. Njama, MR. Kamya [et al.] // Lancet. - 2002. – Vol.360. – P.2031–2038.
18. Gasasira AF. Comparative efficacy of aminoquinoline-antifolate combinations for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Kampala, Uganda / AF. Gasasira, G. Dorsey, B. Nzarubara [et al.] //J Trop Med. Hyg. – 2003.- Vol.68. - P. 127–132.
19. Lemnge M.M. Therapeutic efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine and amodiaquine among children with uncomplicated plasmodium falciparum malaria in Zanzibar, Tanzania / M.M.Lemnge, A.S.Ali, E.K. Malecela [et al.] // J. Trop. Med. Hyg. – 2005. – Vol.73(4). – P. 681–685.
20. 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.
21. WHO: Guidelines for the treatment of malaria - 2nd edition. 2010.
22. Бронштейн А.М, Малишев М.О. Малярия. Практическая медицина / А.М. Бронштейн, М.О. Малишев / М.- 2007.- С.110.
23. WHO: Chemotherapy of Malaria and Resistance to Antimalarials. Report of aWHOScientific Working Group. Technical Report Series, 1973., No. 529. Geneva: World Health Organization.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ МАЛЯРИИ

Трихлеб В.И.

Резюме. В статье приводится обзор литературы в отношении специфической противомалерийной терапии, противомалерийных препаратах, схемах лечения и приведены схемы, которые применяли военные медики.

Ключевые слова: малярия, противомалерийные препараты, схемы лечения.

SPECIFIC THERAPY OF UNCOMPLICATED MALARIA

V.Trykhlіb

Summary. There are given the overview for the specific antimalarial therapy, antimalarial medicines, the treatment plan and military medics' experience on it.

Keywords: malaria, antimalarial medicines, treatment plans.