

УДК 616.936.1'085.283.926«312»(042)

А.Ф. Попов, В.П. Сергеев, В.А. Иванис

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МАЛЯРИИ

Владивостокский государственный медицинский университет,
Институт медицинской паразитологии
и тропической медицины им. Е.И. Марциновского
(г. Москва)

Ключевые слова: малярия, этиотропные средства.

Лечение малярии заключается в купировании острых приступов болезни, предотвращении рецидивов и гаметоносительства, а также в восстановлении функций организма. Этиотропное лечение следует назначать немедленно после установления диагноза и взятия крови для паразитологического исследования [1]. Учитывая возможность летальных исходов при тропической малярии, быстрый переход от доброкачественного течения к злокачественному, в случае невозможности лабораторного подтверждения диагноза необходимо провести превентивное лечение.

Основная цель клинического обследования больного малярией или больного с подозрением на нее — оценить тяжесть болезни и возможный риск осложнений [3]. Необходимо следить за процессом усвоения таблетированных препаратов, особенно при наличии рвоты. Если у пациента была рвота менее чем через 30 мин. после перорального приема препарата, следует повторить дозу. Если рвота отмечалась через 30-60 мин. после приема таблеток, то дополнительно на-

значают еще половину дозы этого лекарства. Противомаларийные препараты делятся на тканевые и кровяные шизонтоциды. Выбор препарата зависит от целей применения с учетом периода инфекции

(острый или рецидив). Для лечения острых проявлений малярии назначают кровяные шизонтоциды. При обнаружении *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* применяют препараты группы 4-аминохинолинов (хлорохин, амодиахин и др.) по схеме (табл. 1). Имеются отдельные сообщения о резистентности штаммов *P. vivax* к хлорохину в Бирме, Индонезии, Папуа-Новой Гвинее и Вануату. В этих случаях терапию следует проводить мефлохином или хинином по схеме лечения неосложненной тропической малярии [7]. С целью радикального излечения (предупреждения отдаленных рецидивов) при заболевании, вызванном *P. vivax* или *P. ovale*, по окончании курса хлорохина применяют тканевый шизонтоцид — примахин. Его назначают в течение 14 дней в дозе 0,25 мг/кг (основания) в сутки. Для взрослого суточная доза составляет 1 табл., содержащую 15 мг основания. Штаммы *P. vivax*, резистентные к примахину (т. н. штаммы типа Чессон) встречаются на островах Тихого океана и в Юго-Восточной Азии. В этих случаях одной из рекомендуемых схем является прием примахина в до-

зе 0,25 мг/кг (основания) в сутки в течение 21 дня. При назначении примахина возможен внутрисосудистый гемолиз у лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. У больных с дефицитом этого фермента при необходимости можно применять альтернативную схему лечения (примахин 0,75 мг/кг в сутки 1 раз в неделю на протяжении 8 недель).

Во многих эндемичных регионах мира у малярийных паразитов, преимущественно у *P. falciparum*, регистрируется резистентность к противомаларийным препаратам [6]. В ряде стран Африки и Юго-Восточной Азии хлорохин заменен в качестве препарата первой линии на сульфадоксин/пириметамин (фанзидар). Однако не следует переоценивать замену хлорохина по двум причинам. Во-первых, новые препараты значительно дороже и менее доступны населению, во-вторых, адаптационные возможности плазмодия могут свести к нулю их эффективность. Уже сейчас устойчивость к фанзидару в ряде стран Африки находится на уровне 20-30 %. В Приморье применение хлорохина было эффективно у больных тропической малярией, уровень паразитемии снижался уже через 2-3 часа даже при поздно начатом лечении [5]. Хорошие результаты получены при лечении неосложненной малярии комбинацией арте-суната с другими препаратами, в частности с мефлохином и хинином, что позволяет если не предотвратить, то задержать развитие устойчивости к арте-сунату, который рекомендован ВОЗ в качестве препарата первой линии в хлорохиноустойчивых регионах [4, 8]. Выход из создавшегося положения видится в трех направлениях.

1. Преодоление резистентности путем добавления хлорохино-сенситизирующих препаратов (хлорфениламина, цитолопрама, оксапротина, номифензина, амитриптилина, верапамила и др.).
2. Сочетание нескольких противомаларийных средств, затрудняющих адаптацию плазмодиев.
3. Разработка принципиально новых препаратов. Иногда практика подсказывает и более простое решение вопроса лекарственной устойчивости. В Камбодже резистентность к хлорохину, наблюдавшаяся с конца 80-х годов XX века, пошла на убыль и колеблется на приемлемом уровне (от 0 до 13%). Это связывают со значительным уменьшением применения хлорохина за последние 10 лет. Для неиммунных лиц в соответствии с рекомендациями ВОЗ при обнаружении в крови *P. falciparum* в случаях нетяжелого течения и отсутствия прогностических неблагоприятных лабораторных показателей препаратами выбора являются мефлохин или галофантрин (табл. 1). Однократное применение мефлохина в дозе 15 мг/кг (или в два приема с интервалом 6 часов при большом весе больного) обеспечивает быстрое уничтожение паразитов. Устойчивость возбудителей тропической малярии к мефлохину зарегистрирована в странах Индокита [4, 8]. В связи с этим возможно увеличение дозы мефлохина до 25 мг/кг, назначаемой в два приема через 6-24 часа. Препарат противопоказан при эпилепсии и психических нарушениях, а также в I триместре беременности. Из-за кардиотоксичности

мефлохин не рекомендуется сочетать с близкими по действию препаратами (хинин, хинидин, галофантрин, хлорохин), а также с β -блокаторами и антагонистами кальция. В случае использования галофантрина рекомендуется повторный курс через неделю. В связи с токсическим воздействием на проводящую систему сердца при лечении галофантрином рекомендуется проведение электрокардиографии. Галофантрин противопоказан при беременности, болезнях сердца с предрасположенностью к удлинению интервала QT, при одновременном приеме препаратов, удлиняющих QT. Галофантрин можно использовать для лечения малярии не ранее чем через 3 недели после мефлохина [2, 3]. При отсутствии мефлохина и галофантрина, противопоказаниям к назначению этих препаратов или резистентности к ним назначают хинин в комбинации с антибиотиками (тетрациклин, доксициклин). Тетрациклин принимают по 0,5 г 2 раза в день в течение 7–10 дней, он может быть заменен на доксициклин в суточной дозе 0,1 г с длительностью приема 7–10 дней.

В регионах, где отмечается резистентность *P. falciparum* к фанзидару, мефлохину и хинину, для лечения неосложненной малярии рекомендуется комбинация мефлохина с препаратами артемизинина (артесунат, артемизинин) [8]. Препараты артемизинина очень быстро проявляют свое действие как на кровяные стадии паразита, так и на гаметоциты. Однако они характеризуются быстрым выведением из организма, что обуславливает возникновение рецидивов малярии. Целесообразно назначать их в комбинации с мефлохином:

1. Артемизинин – 20 мг/кг за два приема в 1-й день и 10 мг/кг однократно на 2-й и 3-й день. Мефлохин в дозе 15 мг/кг однократно на 2-й день или в дозе 25 мг/кг в два приема во 2-й и 3-й день;
2. Артемизинин – 4 мг/кг два раза в день в течение 3 дней. Мефлохин назначается так же, как и в комбинации с артемизинином;
3. Артемизинин – 3,2 мг/кг один раз в день в течение 3 дней. Назначение мефлохина проводится аналогично лечению артемизинином.

В случае непереносимости мефлохина возможна монотерапия. Однако это резко увеличивает вероятность рецидива. Поэтому препараты артемизинина назначают в течение не менее 7 дней: артемизинин – 20 мг/кг за 2 приема в течение 1-го дня, 10 мг/кг один раз в течение 2-го дня (дозы артемизинина и артемизинина указаны в табл. 1). Для лечения неосложненной малярии у неиммунных лиц рекомендуется использовать коартем. Препарат содержит 20 мг артемизинина и 120 мг люмефантрина. Коартем показан при лечении тропической малярии у взрослых и детей, независимо от устойчивости плазмодия к другим химиопрепаратам.

Хинин (кинмакс, киноформ) является основным средством для лечения тропической малярии у беременных. При неосложненной малярии у беременных, за исключением I триместра, можно использовать мефлохин. Этиотропная терапия у детей проводится с учетом возрастных особенностей (табл. 2). Для лечения рецидивов подбирают ранее не применявшийся препарат, либо используют прежний, но в комбинации с другими противомалярийными средствами. Лечение гаметоносительства проводят примакрином или хлоридином в течение 1–3 дней в обычных терапевтических дозах. Назначение гаметропных препаратов не оправдано на эндемичных территориях, где не проводятся организованные противомалярийные мероприятия. При лечении больного необходимо контролировать уровень паразитемии. Если через 48 часов от начала терапии численность *P. falciparum* существенно не уменьшается, следует заменить препарат или изменить схему лечения. По рекомендации ВОЗ выделяют 3 степени устойчивости *P. falciparum*. При устойчивости I степени после стандартного лечения паразитемия снижается до сублатентного уровня с последующим клиническим или паразитарным рецидивом. При устойчивости II степени паразитемия снижается значительно, а при устойчивости III степени снижения уровня паразитемии не происходит. ВОЗ [4] рекомендует использовать следующие принципы лечения тяжелой тропической малярии:

Таблица 1

Схемы лечения малярии

Препарат	Схема применения			
	первая доза, мг/кг	последующие дозы		курс, дни
		мг/кг	интервал, ч	
Хлорохин	10 (основания)	5	6'8	3
Фанзидар (сульфадоксин + пириметамин)	2,5 + 1,25	—	—	1
Хинина сульфат, кинмакс	10 (основания)	7,5	8	7'10
Мефлохин	15 (основания)	—	—	1
Галофантрин	8 (соли)	8	6	1
Артемизинин	3,2	1,6	24	7
Артемизинин	4	2	12	7
Хинин + тетрациклин	10 + 1,5	10 + 5	8 + 6	10 + 7
Коартем (артемизинин + люмефантрин)	1,3 + 8	1,3 + 8	8	3

1. При раннем подозрении на тяжелую малярию больного необходимо перевести в учреждение как можно более высокого уровня. Следует провести первоначальную оценку клинического состояния;
2. Ранняя противомалярийная химиотерапия путем парентерального введения оптимальных доз препарата;
3. Меры по профилактике осложнений или обеспечение возможности их своевременного выявления и устранения;
4. Коррекция водного, электролитного и кислотно-основного равновесия;
5. Должный сестринский уход (напр., за больными в бессознательном состоянии);
6. Воздержание от вредных для больного дополнительных методов лечения (напр., кортикостероидотерапия).

Тяжелое и осложненное течение тропической малярии, а также отсутствие эффекта от приема препарата внутрь и высокий уровень паразитемии, присоединение рвоты после приема таблетированных препаратов являются основанием для назначения этиотропной терапии парентерально. Летальный исход при осложненной малярии обычно наступает в течение 96 часов, поэтому цель лечения – достичь терапевтической концентрации противомалярийных препаратов как можно быстрее. Для этого применяют инъекционные формы хинина (кинимакс, киноформ) путем внутривенных медленных (в течение 4 час.) капельных вливаний или внутримышечных инъекций. Хинин назначают в дозе 25 мг/кг массы тела (но не более 1,5 граммов основания) в сутки, вводят в три приема через 8 часов. Препарат разводят в 500 мл 5%-ного раствора глюкозы или 0,9%-ного раствора NaCl и вводят внутривенно капельно. При необходимости хинин можно ввести в 20 мл раствора глюкозы внутривенно, медленно, в течение 10 мин. При затруднении внутривенных инфузий препарат назначают внутримышечно. Парентеральное введение продолжают до возможности перевода больного на пероральный прием лекарства. Продолжительность лечения хинином – 7-10 дней. После приема хинина возможно развитие гипогликемии, для устранения которой используют 40%-ный раствор глюкозы. В качестве альтернативного метода лечения этой формы тропической малярии можно использовать производные артемизинина для парентерального введения. В тех случаях, когда парентеральное введение препаратов невозможно (например, в полевых условиях), можно применять артезунат в форме ректальных суппозиториях (Rectocap). Rectocap не дает полного паразитоцидного эффекта, но предотвращает летальный исход и предоставляет время для транспортировки больного в клинику. В неотлож-

ных ситуациях, при отсутствии указанных парентеральных форм, для лечения тропической малярии может быть использован противоаритмический препарат «Хинидин-глюконат». Первоначально его вводят в дозе 15 мг/кг массы тела внутривенно за 4 часа, далее 7,5 мг/кг внутривенно за 4 часа с повторением каждые 8 часов. Инъекции прекращают, когда больной сможет принимать препараты внутрь. При лечении осложненных форм (церебральная малярия, алгид), первая доза 7 мг/кг (основания) хинина вводится быстрой перфузией в течение 30 мин. Затем вводится еще 10 мг/кг внутривенно капельно в течение 4 часов. Таким образом, больной получает 17 мг/кг хинина (основания) в течение первых 4,5 часов от начала лечения. По другой схеме первоначальная доза 20 мг/кг хинина (основания) вводится в течение 4 часов. Обе схемы удовлетворительно переносятся больными и не инициируют сердечно-сосудистых или нервных нарушений. Медленное введение хинина не вызывает столь резкого снижения сахара крови, как быстрая перфузия. Поддерживающая доза 10 мг/кг назначается с интервалами в 8 часов, с длительностью введения – 1,5-2 часа.

Для лечения детей рекомендуется введение ударной дозы 15 мг/кг хинина (основания) внутривенно капельно в 5%-ном растворе глюкозы в течение 4 часов. Поддерживающая доза – 10 мг/кг – вводится в течение 2 часов с интервалом в 12 часов. Эта же доза применяется и при внутримышечном введении, но хинин рекомендуется разводить в 5 раз в дистиллированной воде. Ударная доза делится на 2 инъекции и вводится в разные ягодички. Поддерживающая доза вводится по очереди в одну и вторую ягодички.

В качестве альтернативного метода лечения осложненной формы заболевания используется артемизинин для внутримышечного введения в течение 7 дней

Таблица 2

Суточные дозы препаратов для лечения малярии у детей

Препараты	День	Возраст, лет			
		до 1	1'4	5'8	9'15
Фанзидар	1	0,5 табл. или 0,25 ампулы	0,5 табл. или 0,25'0,75 ампулы	1 табл. или 0,75'1 ампула	2 табл. или 1,5'2 ампулы
Хлорохина сульфат, дифосфат	1'2 3	15 мг/кг (10 мг/кг + 5 мг/кг основания в 2 приема через 6 часов 5 мг/кг (основания) в сутки в 1 прием			
Амодиахин	1'3	25'30 мг/кг (основания) в сутки в 1 прием			
Хинина хлоралгидрат, кинимакс, киноформ	1'7'10	25 мг/кг (основания) в сутки в 3 приема через 8 часов			
Артемметр	1 ⁺ 2'7	3,2 мг/кг в сутки в 1 прием внутримышечно 1,6 мг/кг в сутки в 1 прием внутримышечно			
Артесунат (арсумакс)	1 ⁺ 2'7	4 мг/кг в сутки в 2 приема через 12 часов 2 мг/кг в сутки в 2 приема через 12 часов			
Галопантрин (халфан)	1	Не рекомендуется	8 мг/кг в 3 приема через 6 часов		
Мефлохин	1	До 2 лет не рекомендуется. 15 мг/кг в 1 прием.			
Коартем	1	Не рекомендуется	2 табл. в 2 приема через 8 часов	4 табл. в 2 приема через 8 часов	6 табл. в 2 приема через 8 часов
	2,3		1 табл. в 1 прием	2 табл. в 1 прием	3 табл. в 1 прием

в комбинации с одной дозой мефлохина. Этиотропную терапию заканчивают после исчезновения паразитов из крови. Одновременно проводят патогенетическую терапию. Из-за возможности развития почечной недостаточности количество вводимой жидкости должно соответствовать количеству выделяемой мочи. Патогенетическая терапия направлена на уменьшение проницаемости сосудистых стенок, метаболического ацидоза, гиперазотемии, на устранение церебрального отека. Опыт лечения церебральной малярии свидетельствует о неэффективности и даже опасности некоторых препаратов: кортикостероиды, осмотические диуретики, применяющиеся для борьбы с отеком мозга (мочевина, маннитол), декстран с низким удельным весом, адреналин, гепарин, простагландин, трентал, циклоsporин А, гипериммунные сыворотки. Не рекомендуется также гипербарическая оксигенация. При лечении гемоглинурийной лихорадки отменяют препараты, вызывающие гемолиз. Проводится этиотропная терапия с учетом резистентности штаммов *P. falciparum*. В тяжелых случаях назначают кортикостероидные гормоны. При выраженной анемии переливают одногруппную кровь или эритроцитарную массу (200-300 мл). При анурии проводят перитонеальный диализ или гемодиализ. Лечение почечной недостаточности, острого гемолиза с анемией и шоком, отека легких и других осложнений злокачественной малярии проводят на фоне применения противомалярийных препаратов по общим принципам синдромальной терапии. Больные с тяжелым течением малярии должны госпитализироваться в специализированные отделения интенсивной терапии и реанимации. Эффективность лечения малярии оценивают по трем градациям: ранняя неэффективность, поздняя неэффективность и эффективное лечение.

Ранняя неэффективность:

- развитие симптомов тяжелой малярии на 1'й, 2'й или 3'й день лечения на фоне паразитемии;
- температура от 37,5°C на 2'й день лечения и увеличение уровня паразитемии по сравнению с уровнем до лечения;
- температура от 37,5°C на 3'й день лечения при наличии паразитемии;
- паразитемия на 3'й день лечения от 25% по сравнению с паразитемией до лечения.

Поздняя неэффективность:

- развитие симптомов тяжелой малярии с паразитемией с 4'го по 28'й день от начала лечения при отсутствии признаков ранней неэффективности;
- температура от 37,5°C при наличии паразитемии с 4'го по 28'й день лечения при отсутствии признаков ранней неэффективности.

Эффективность лечения:

- температура ниже 37,5°C и отсутствие паразитемии на 28'й день от начала лечения при отсутствии признаков ранней и поздней неэффективности. Контроль лечения проводится путем исследования

толстой капли крови с подсчетом паразитов в 1 мкл крови. Эти исследования выполняют ежедневно с 1'го по 7'й день от начала специфического лечения. В случае исчезновения возбудителя в пределах этого периода дальнейшие исследования препаратов крови проводятся на 14'й, 21'й и 28'й день от начала лечения. При выявлении резистентности и, соответственно, неэффективности лечения противомалярийный препарат заменяют на специфический препарат другой группы, исследование крови вновь повторяют по схеме, указанной выше. За больными, перенесшими тропическую малярию, рекомендуется установить диспансерное наблюдение в течение 1'2 месяцев и с интервалом 1'2 недели проводить паразитологическое исследование крови. Диспансеризация лиц, перенесших малярию, вызванную *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae*, должна проводиться в течение 2 лет. Любое повышение температуры у них требует лабораторного исследования крови на предмет обнаружения малярийных плазмодиев.

Таким образом, чем раньше начинается этиотропная терапия от момента первых клинических проявлений малярии, тем легче протекает заболевание. Несмотря на проблемы, связанные с лекарственной устойчивостью, малярия при ранней диагностике и срочной терапии остается излечиваемой болезнью.

Литература

1. Бронштейн А.М., Сергеев В.П., Лучшев В.И. и др.// *Русский мед. журнал.* – 1998. – № 3. – С. 1q15.
2. Попов А.Ф. *Тропическая малярия у неиммунных лиц (диагностика, патогенез, лечение, профилактика): Дисс... докт. мед. наук.* – М., 2000.
3. Попов А.Ф., Никифоров Н.Д., Бронштейн А.М. и др. *Лечение и профилактика малярии: Методические рекомендации.* – М., 2000.
4. *Практическая химиотерапия малярии*// Серия техн. докл. ВОЗ № 805. – Женева, 1993.
5. *Руководство по эпидемиологическому надзору за малярией в Российской Федерации*/ Под ред. В.П. Сергеева. – М., 2000.
6. Северов М.В., Попов А.Ф., Чирков В.П.// *Мед. паразитол.* – 2000. – № 2. – С. 59q62.
7. Warrel D.A., Molyneux M.E., Beales P.F.// *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* – 1990. – Vol. 84, suppl. 2. – P. 1q65.
8. *WHO Model Prescribing Information, Drugs Used in Parasitic Diseases* – Geneva: WHO, 1995.

Поступила в редакцию 11.06.02.

PRESENT'DAY TREATMENT OF MALARIA

A.F. Popov, V.P. Sergiev, V.A. Ivanis
Vladivostok State Medical University, Institute of Medical Parasitology and Tropical Medicine (Moscow)
Summary – The paper provides a survey of literature and data of own investigations, which is dedicated to the features of tropical malaria epidemiology and treatment in the current conditions. Describing the treatment regimens for adults and children, the authors discuss the advantages and disadvantages of the present chemicals and draw a conclusion that notwithstanding the problems associated with the drug resistance of the pathogen, provided that there is an early detection, malaria is still curable disease.

Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 17q20.