

## EFICIENȚA MEFLOCHINEI ÎN PROFILAXIA MALARIEI

M. Vasile\*, B. Steriu\*, G. Popescu\*\*, Simona Iacob\*, Cristina Popescu\*\*, G. Bădiță\*

## REZUMAT

Este prezentată eficiența profilaxiei malariei prin administrarea săptămânală de **meflochină** (250 mg./săpt.) într-o țară africană (ANGOLA), aparținând zonei III de rezistență. Studiul încearcă și o evaluare a influenței factorului timp (7 luni) asupra eficienței acestui regim de profilaxie pe un grup uman provenind dintr-o zonă liberă de malarie.

**Cuvinte cheie:** malarie, meflochină, plasmodium falciparum, profilaxie.

## ABSTRACT

**Mefloquine in malaria prophylaxis**

The authors presents the efficiency of the long-term malaria chemoprophylaxis by the weekly administration of the mefloquine (250 mg/week) in an African country (ANGOLA), belonging to the third type resistance area. Already the study tries to evaluate the influence of the time factor (7 month) on this regimen efficiency to a human group coming from a free malaria area.

**Key words:** malaria, mefloquine, Plasmodium falciparum, prophylaxis.

Asemănătoare ca structura chininei, alături de halofantrina, **meflochina** face parte din clasa arilmetanolilor, fiind un schizontocid cu acțiune directă, studiat experimental încă din 1949. A intrat în uz curent în 1985, fiind indicată inițial ca **terapie de elecție în cazurile de malarie cu tulpini multirezistente de Plasmodium falciparum**. Studiile in vitro arătau o sensibilitate de 100% fapt confirmat ulterior și in vivo. După 1990 sunt comunicate primele tulpini de *P. falciparum* rezistente la **meflochina** (Feiko O. Ter Kuile, 1995).

Motivul rezistenței la tratamentul cu **meflochina** par să fie:

- particularități farmacodinamice ale moleculei = ritm lent de distrugere a paraziților, materializat printr-o activitate intrinsecă antiplasmodială scăzută;
- "accidente" de absorbție ale **meflochinei** din pricina tulburărilor de tranzit (vărsături, diaree); se realizează concentrații sangvine ineficiente pentru tratament, dar "suficiente" să selecteze tulpini rezistente;
- factorul timp versus parazitemie ridicată; la o densitate mare a paraziților, chiar dacă aceștia sunt inițial sensibili, probabilitatea ca toți paraziții să nu fie distruși, atât timp cât concentrația minimă inhibitorie din sânge se păstrează, este destul de mare. Imediat sub această concentrație paraziții restanți se vor multiplica, rezultând o recrudescență a bolii. Ulterior se dezvoltă o prelungire a timpului necesar distrugerii paraziților și o creștere a concentrațiilor terapeutice eficiente (de la 500 ng/ml la 1000 ng/ml **meflochină** - Ter Kuile et al., 1993).

În schimb, observații recente (Peel et al., 1993; Walther, H.W. et al., 1994) pe culturi de *P. falciparum* au constatat o corelație inversă între răspunsul la clorochină și **meflochină** a tulpinilor clorochinorezistente dar meflochinosenzibile de *P. falciparum*, constând într-o creștere a sensibilității la

clorochină pe măsura reducerii sensibilității la **meflochină**. Aceleași constatări au fost făcute și în teren (în Kenia și în Ghana).

Chimioprofilaxia malariei este fundamentală pentru subiecții fără imunitate câștigată natural, aflați într-o regiune cu hiperendemie. În aceste condiții, folosirea **meflochinei** s-a dovedit a fi salutară ca profilaxie de lungă durată.

Recomandările O.M.S., privind profilaxia malariei, se opresc la o durată maximă de o lună, după care se indică stoparea acesteia, indiferent de riscurile unor forme severe de boală!

În condițiile speciale de activitate ale unui spital de campanie, în care personalul nu poate fi schimbat mai devreme de șase luni, iar funcționalitatea acestuia trebuie asigurată non-stop, starea de sănătate a personalului este o condiție esențială.

Acest studiu își propune o evaluare a eficienței regimului standard de profilaxie cu **meflochina** (250 mg/săpt.) pe o perioadă de șapte luni la cei 110 angajați ai spitalului.

## Metodologie

În perioada 2 mai - 27 noiembrie 1995 întregul personal al Spitalului românesc de Campanie, din cadrul UNAVEM III, a urmat un program de profilaxie antimalarică prin administrarea săptămânală a unei doze de 250 **meflochina** (Lariam), conform protocolului admis de O.M.S. (o administrare cu o săptămână înainte de intrarea în zona impaludată, și alte patru administrări la ieșirea din zonă).

Administrarea **meflochinei** s-a făcut individual, sub stricta supraveghere a serviciului de medicină preventivă din cadrul spitalului.

Spitalul a fost instalat în Angola, localitatea Viana (40 km est de Luanda); intrarea personalului în Angola a avut loc în 13 mai 1995.

Pe lângă profilaxia medicamentoasă au fost asigurate

\*Dr. Marian Vasile, Dr. Basarab Steriu, Dr. Simona Iacob, Dr. George Bădiță - Spitalul Clinic Militar Central, Secția Boli Infecțioase

\*\*Dr. Gabriel Popescu, Dr. Cristina Popescu - Institutul de Boli Infecțioase "Prof. Matei Balș", București

tuturor celor 110 persoane mijloace individuale de protecție împotriva țânțarilor:

- plase pentru paturi;
- repelenți tegumentari (Mylol-spray).

De asemenea s-a recomandat reducerea, pe cât posibil, a ieșirilor din incinte după ora 18 și continuarea folosirii instalațiilor de aer condiționat în cursul nopții.

Confirmarea îmbolnăvirilor de malarie s-a făcut clinic și paraclinic (frotiu și picătură groasă - colorate Giemsa).

## Rezultate

Începând cu 3 iulie 1995 s-au semnalat primele cazuri clinice de malarie, confirmate prin examene de laborator (frotiu și picătură groasă). Dinamica îmbolnăvirilor până la 27 noiembrie a fost următoarea:

Luna	P. falciparum	P. vivax	Total
iulie	4	1	5
august	8	2	10
septembrie	7	1 = recădere	8
octombrie	16	0	16
noiembrie	9	0	9
Total cazuri	44	4	48 (1,33/pacient)

Cazuri noi de îmbolnăvire și recrudescențe = 36 persoane (32,72% din personalul spitalului);

Reîmbolnăvire = 10 persoane, din care 9 au făcut boala de 2 ori iar 1 a făcut boala de 3 ori.

Din acest grup au fost înregistrate 2 cazuri de reîmbolnăvire cu specii diferite de plasmodium: inițial P. vivax, ulterior P. falciparum.

Diferența între numărul de cazuri înregistrate în cele două jumătăți ale intervalului a fost semnificativă:

- 20,83% în prima jumătate și 79,17% în cea de-a doua (p < 0,001)

## Discuții

Conform rezultatelor, eficiența maximă a profilaxiei cu **meflochina** se situează în primele 3 luni de administrare, după care se instalează un grad de rezistență prin selectare de sușe rezistente (Brasseur, 1992 în Camerun).

Gravitatea cazurilor a fost apreciată prin necesitatea spitalizării: 13 cazuri (27,08%) au fost în această situație, restul necesitând doar tratamentul ambulatoriu (forme ușoare).

Gravitatea formelor de boală s-a accentuat în timp, în special la cei cu reîmbolnăviri, aceștia necesitând tratament parenteral cu chinină.

## Concluzii

Eficiența profilaxiei cu meflochină este de 90,9% pentru primele 3,5 luni de utilizare, comparabil cu alte date din literatură.

Chiar și în cazurile la care îmbolnăvirea s-a produs, gravitatea bolii este redusă.

## BIBLIOGRAFIE

1. Antunano, F. J. L., W. H. Wernsdorfer: In vitro response of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* to mefloquine. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 57(1979)663-665

2. Barrett, P. J., P. O., Clarke, P. D. & Bradley, D. J. (1996). Comparison of adverse events associated with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey of travellers. *British Medical Journal*, 313, 525-528.

3. Brasseur, P., J. Kouamouo, R. Moyou-Somo, P. Druilhe: Multi-drug resistant *falciparum* malaria in Cameroon in 1987-1988, 11. Mefloquine resistance confirmed in vivo and in vitro and its correlation with quinine resistance. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 46(1992b) 8-14.

4. Kilimali, V. A. E. B., A. R. Mkufya, W. I., Kilima: Low resistance of *Plasmodium falciparum* to mefloquine in Tanga region, Tanzania. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 83 (1989)162-164.

5. Lobel, H. O., Miani, M., Eng, T., Bernard, K. W., Hightower, A. W. & Campbell, C. C. (1993). Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *Lancet*, 341, 841-851.

6. Phillips-Howard, P. & ter Kuile, F. O. (1995). CNS adverse events associated with antimalarial agents. *Drug Safety*, 12, 370-383.

7. White, N. J. (1994) Mefloquine. *British Medical Journal*, 308, 286-287.