

## TERAPIA ACTUALĂ A MALARIEI

Manuela Curescu\*

## REZUMAT

Malaria este una dintre cele mai răspândite infecții în întreaga lume și reprezintă cauza principală de morbiditate în țările tropicale. Milioane de călători și lucrători în zone endemice cu malarie sunt susceptibili de a contracta infecția, astfel că, în ziua de azi, malaria devine o problemă de sănătate mondială, atât pentru prevenția ei, cât și pentru tratament. Plasmodium falciparum a devenit în ultimul timp rezistent la antimalarice în multe țări, ceea ce înseamnă că atât profilaxia, cât și tratamentul cu antimalaricele existente, au devenit mult mai dificile.

**Cuvinte cheie:** Malaria, Plasmodium falciparum

## ABSTRACT

## Malaria actual therapy

Malaria is one of the most prevalent infections in the world and the leading cause of morbidity in tropical areas. Millions of travelers and workers in malarial areas are at risk of infection and so this disease poses an enormous health problem, both for prevention and for therapy. Plasmodium falciparum, the most lethal malaria species, has become resistant to antimalarial drugs in many countries of the world that means that chemoprophylaxis has become more difficult for drugs available.

**Key words:** Malaria, Plasmodium falciparum

## Tratamentul malariei: considerații generale

Terapia malariei nu ar trebui să fie inițiată până în momentul în care diagnosticul nu a fost confirmat de laborator. Un "diagnostic prezumptiv" fără confirmarea laboratorului ar trebui să rămână o variantă pentru situațiile extreme, cum ar fi suspiciunea clinică majoră, boala severă, imposibilitatea identificării parazitului.

Odată diagnosticul confirmat, terapia antimalarică trebuie inițiată imediat, fiind ghidată după trei factori:

- a) tipul de Plasmodium infectant,
- b) statusul clinic al pacientului;
- c) susceptibilitatea parazitului față de antimalaricul folosit, în funcție de zona geografică în care a fost contractată infecția.

a) **Determinarea speciei infectante de Plasmodium** este importantă în scopuri terapeutice din următoarele motive:

1. *P. falciparum* produce o formă de malarie severă, chiar letală, în timp ce non-falciparum (*P. vivax*, *P. ovale*, sau *P. malariae*) determină rar forme severe de boală;
2. *P. vivax* și *P. ovale* necesită o terapie adecvată pentru hipnozoiți, ce rămân dormanți la nivelul celulelor hepatice și sunt responsabili de infecțiile recurente;
3. *P. vivax* și *P. ovale* au rezistențe diferite în funcție de arealul geografic.

b) **Statusul clinic al pacienților** determină forma de administrare a antimalaricelor: cei diagnosticați cu forme necomplicate de malarie pot beneficia de terapie antimalarică orală, în timp ce pacienții cu forme clinice severe (comă, anemie severă, insuficiență renală, edem pulmonar, detresă respiratorie, coagulare diseminată intravasculară, sindrom hemoragiar, acidoză, hemoglobinurie, icter, convulsii,

parazitemie > 5%) vor fi supuși unei terapii antimalarice parenterale.

c) **Zona geografică** în care a fost contractată infecția oferă informații asupra unei posibile rezistențe a parazitului față de anumite antimalarice (Fig.1).

## Tratamentul malariei necomplicate

1. *P. falciparum* sau specie neidentificată

Pentru infecțiile determinate de *P. falciparum* în arealuri fără specii rezistente la clorochină (America Centrală, Haiti, Republica Dominicană și Orientul Mijlociu), pacienții vor beneficia de terapie orală cu clorochină. Doza inițială este de 600 mg bază, urmată de 300 mg bază la 6, 24 și 48 de ore după doza inițială (doza totală de 1 500 mg bază).

Pentru infecțiile cu *P. falciparum* în arealuri cu specii rezistente la clorochină există trei opțiuni terapeutice:

1. Sulfat de chinină + doxiciclină, tetraciclină sau clindamicină (timp de 7 zile pentru infecțiile contractate în Asia de Sud-Est și 3 zile pentru cele din Africa sau America de Sud);
2. Atovaquone-proguanil (Malarone). Ambele opțiuni (1 și 2) sunt deosebit de eficiente;
3. Meflochina, atunci când atovaquone-proguanil nu este disponibil (meflochina este asociată cu reacții neuropsihiatrice).

Pentru pacienții pediatrici, opțiunile terapeutice sunt similare cu cele folosite la adulți, doza fiind ajustată în funcție de greutatea corporală. Pentru cei cu vârsta mai mică de 8 ani există o contraindicație pentru doxiciclină și tetraciclină.

În această situație se recomandă:

- monoterapie cu chinină timp de 7 zile, indiferent de zona geografică sau
- combinația chinină + clindamicină

\*Conf. Dr. Manuela Curescu - Clinica de Boli Infecțioase, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

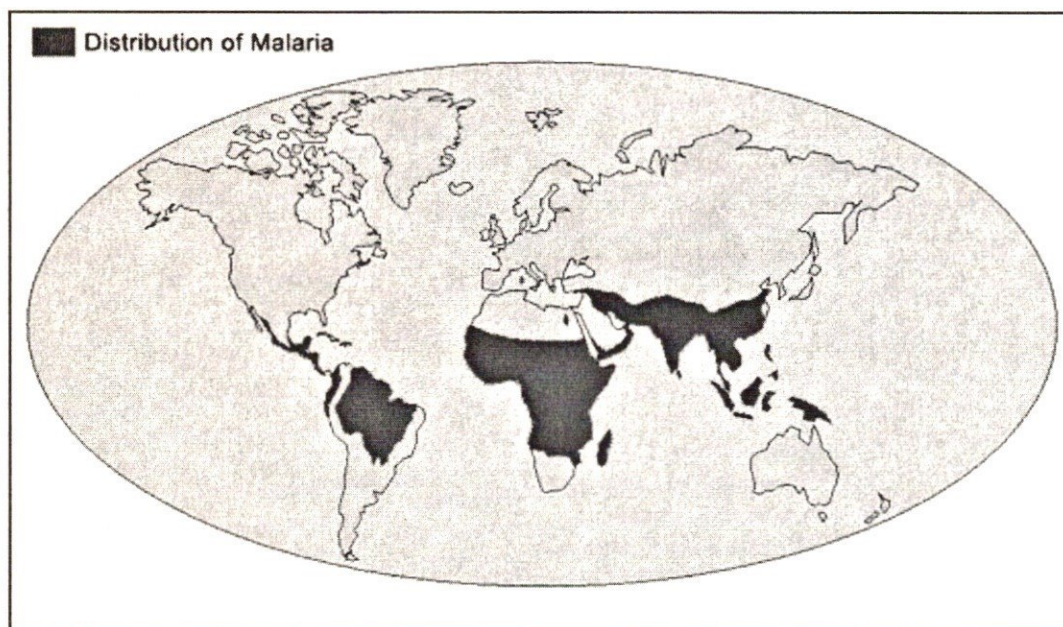


Fig.1. Distribuția malariei pe glob

- atovaquone-proguanil
- meflochina

Dacă infecția este atribuită unei specii de Plasmodium neidentificată, va trebui administrat și tratament suplimentar cu primachină (cu supoziția că infecția este cauzată de *P. vivax* sau *P. ovale*).

## 2. *P. malariae*

Nu există evidențe de rezistență față de clorochină, astfel, clorochina rămâne antimalaricul de elecție.

## 3. *P. vivax* and *P. ovale*

Clorochina reprezintă tratamentul de elecție, cu excepția infecțiilor cu *P. vivax* din Papua Noua Guinee sau Indonezia, unde există specii rezistente la clorochină. Rare cazuri de rezistență la clorochină au fost raportate și în Burma (Myanmar), India și America de Sud.

Infecțiile cu *P. vivax* și *P. ovale* pot evolua cu recăderi, datorate hipnozoțiilor. Pentru a eradica hipnozoțiile, pacienții vor fi tratați adițional cu primachină timp de 14 zile, în doză de 30 mg bază/zi, per os.

## Ghid terapeutic pentru malarie

**I. Plasmodium spp. Chlorochin-sensibile** (America centrală la vest de Canalul Panama; Haiti; Republica Dominicană și Orientul Mijlociu)

- Chlorochin fosfat (Aralen):

### La adulți:

600 mg bază (=1,000 mg sare) po inițial, urmată de 300 mg bază (=500 mg sare) po la 6, 24, și 48 ore  
Doza totală: 1,500 mg bază (=2,500 mg sare)

### La copii:

10 mg bază/kg po inițial, urmată de 5 mg bază/kg po la 6, 24, și 48 ore  
Doza totală: 25 mg bază/kg

## II. Plasmodium spp. Chlorochin-rezistente

### A. Sulfat de chinină plus una din următoarele: Doxiciclină, Tetraciclină, sau Clindamicină

#### La adulți:

- Sulfat de chinină: 542 mg bază (=650 mg sare) po tid x 3 - 7 zile
- Doxiciclină: 100 mg po bid x 7 zile
- Tetraciclină: 250 mg po qid x 7 zile
- Clindamicină: 20 mg baza/kg/zi po tid x 7 zile

#### La copii:

- Sulfat de chinină: 8.3 mg bază/kg (=10 mg sare/kg) po tid x 3 - 7 zile
- Doxiciclină: 4 mg/kg/zi po bid x 7 zile
- Tetraciclină: 25 mg/kg/zi po qid x 7 zile
- Clindamicină: 20 mg baza/kg/zi po tid x 7 zile

### B. Atovaquone-proguanil (Malarone™)

#### La adulți:

1 tabletă adult = 250 mg atovaquone/ 100 mg proguanil: 4 tab po qd x 3 zile

#### La copii:

1 tabletă copil = 62.5 mg atovaquone/ 25 mg proguanil

- 5 - 8kg: 1 tab copil po qd x 3 zile
- 9-10kg: 3 tab copil po qd x 3 zile
- 11-20kg: 1tab adult po qd x 3 zile
- 21-30kg: 2 tab adult po qd x 3zile
- 31-40kg: 3 tab adult po qd x 3zile
- > 40 kg: 4 tab adult po qd x 3zile

Malaria necomplicată cu specii neidentificate: Retratare cu primachină

### C. Meflochină (Lariam)

#### La adult

684 mg bază (=750 mg sare) po ca doză inițială, urmată de,  
456 mg bază (=500 mg sare) po, după 6-12 ore  
Doza totală = 1,250 mg sare

#### La copil

13.7 mg bază/kg (=15 mg sare/kg) po ca doză inițială,

urmată de,  
9.1 mg bază/kg (=10 mg sare/kg) po după 6-12 ore  
Doza totală = 25 mg sare/kg

### Tratamentul malariei severe

Pentru toate zonele geografice: gluconat de chinidină plus una din următoarele: Doxiciclină, Tetraciclină sau Clindamicină

**Gluconat de chinidină:** 6.25 mg bază/kg (=10 mg sare/kg) doză de atac IV timp de 1-2 ore, apoi 0.0125 mg bază/kg/min (=0.02 mg sare/kg/min) continuu, în perfuzie, pentru cel puțin 24 ore; un regim alternativ constă din 15 mg bază/kg (= 24 mg sare/kg) ca doză de atac în perfuzie IV timp de 4 ore, urmată de 7,5 mg bază/kg (= 12 mg sare/kg) în perfuzie de 4 ore la fiecare 8 ore după doza inițială. În momentul în care parazitemia este <1% și pacientul poate lua medicația orală, se va completa tratamentul cu chinina per os. Durata tratamentului = 7 zile în Asia de Sud Est; =3 zile în Africa și America de Sud.

**Doxiciclină:** 100 mg IV la 12 ore, apoi trecere la doxiciclină orală. Durata tratamentului = 7 zile.

**Tetraciclină:** ca mai sus

**Clindamicină:** 10 mg bază/kg doză de atac IV, urmată de 5 mg bază/kg IV la 8 ore. Trecere la terapie per os când este posibil. Durata tratamentului = 7 zile.

### BIBLIOGRAFIE

1. World malaria situation in 1994. Part I. Population at risk. *Wkly Epidemiol Rec*, 1997. 72(36): p. 269-74.
2. **Breman, J.G.**, The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden. *Am J Trop Med Hyg*, 2001. 64(1-2 Suppl): p. 1-11.
3. **Shah, S., et al.**, Malaria surveillance—United States, 2002. *MMWR Surveill Summ*, 2004. 53(1): p. 21-34.
4. **CDC**, Congenital malaria as a result of *Plasmodium malariae*—North Carolina, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2002. 51(8): p. 164-5.
5. **CDC**, Probable transfusion-transmitted malaria—Houston, Texas, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2003. 52(44): p. 1075-6.
6. **CDC**, Local transmission of *Plasmodium vivax* malaria—

—Palm Beach County, Florida, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2003. 52(38): p. 908-11.

7. **Greenberg, A.E. and H.O. Lobel**, Mortality from *Plasmodium falciparum* malaria in travelers from the United States, 1959 to 1987. *Ann Intern Med*, 1990. 113(4): p. 326-7.

8. **Moore, T.A., et al.**, Imported malaria in the 1990s. A report of 59 cases from Houston, Tex. *Arch Fam Med*, 1994. 3(2): p. 130-6.

9. **Kain, K.C., et al.**, Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis*, 1998. 27(1): p. 142-9.

10. **Kain, K.C., et al.**, Malaria deaths in visitors to Canada and in Canadian travellers: a case series. *Cmaj*, 2001. 164(5): p. 654-9.

11. **Svenson, J.E., et al.**, Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch Intern Med*, 1995. 155(8): p. 861-8.

12. **Kyriacou, D.N., et al.**, Emergency department presentation and misdiagnosis of imported *falciparum* malaria. *Ann Emerg Med*, 1996. 27(6): p. 696-9.

13. **White, N.J.**, The treatment of malaria. *N Engl J Med*, 1996. 335(11): p. 800-6.

14. **Zucker, J.R. and C.C. Campbell**, Malaria. Principles of prevention and treatment. *Infect Dis Clin North Am*, 1993. 7(3): p. 547-67.

15. Severe *falciparum* malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2000. 94 Suppl 1: p. S1-90.

16. **CDC**, Availability and use of parenteral quinidine gluconate for severe or complicated malaria. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2000. 49(50): p. 1138-40.

17. **Miller, K.D., A.E. Greenberg, and C.C. Campbell**, Treatment of severe malaria in the United States with a continuous infusion of quinidine gluconate and exchange transfusion. *N Engl J Med*, 1989. 321(2): p. 65-70.

18. **Powell, V.I. and K. Grima**, Exchange transfusion for malaria and *Babesia* infection. *Transfus Med Rev*, 2002. 16(3): p. 239-50.

19. **Luxemburger, C., et al.**, The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1997. 91(3): p. 256-62.

20. **Nosten, F., et al.**, The effects of mefloquine treatment in pregnancy. *Clin Infect Dis*, 1999. 28(4): p. 808-15.