

Postępy w leczeniu i profilaktyce malarii

Progress in treatment and prophylaxis of malaria

Krzysztof Korzeniewski

Kierownik Zakładu Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej Wojskowego Instytutu Medycznego z siedzibą w Gdyni

Streszczenie. W pracy przedstawiono doniesienia dotyczące postępów w leczeniu i profilaktyce malarii, choroby stanowiącej współcześnie jedno z największych zagrożeń zdrowotnych osób uczestniczących w ruchu turystycznym, podejmujących pracę lub naukę w tropikalnych i subtropikalnych regionach świata. Na całym świecie z każdym rokiem przybywa ludzi podróżujących do krajów gorącej strefy klimatycznej, coraz większe jest również prawdopodobieństwo zachorowania i zawleczenia patogenów chorobotwórczych do kraju macierzystego. Służba zdrowia zarówno w lecznictwie otwartym, jak i zamkniętym powinna być przygotowana na kontakt z pacjentem wracającym z tropiku z objawami chorobowymi, do których coraz częściej należy również gorączka niewiadomego pochodzenia. Zaprezentowane zagadnienia dotyczące malarii pozwolą przybliżyć specyfikę tego tropikalnego schorzenia, które w naszym kraju w dalszym ciągu pozostaje mało znaną jednostką chorobową.

Słowa kluczowe: leczenie, malaria, profilaktyka

Abstract. The article presents issues concerning the progress in prophylaxis and treatment of malaria, a disease which pose one of the biggest health hazard for travelers as well as people taking up a job or studies in tropical or subtropical regions of the world. All over the world the number of travelers to countries of the hot climate area rises each year. Therefore, the risk of illness and importing certain pathogens to native country is also increasing. Health services, both in outpatient and inpatient medical facilities, need to be prepared for the contact with a patient returning from the tropics with sickness symptoms, such as fever of unknown origin. Selected issues concerning malaria, presented in this article, will help to clarify the subject matter of this tropical disease, which is still an obscure illness in our country

Key words: malaria, prophylaxis, treatment

Nadesłano: 18.02.2013. Przyjęto do druku: 13.05.2013

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2013; 91 (3): 330–336

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji:

plk dr hab. med. Krzysztof Korzeniewski, prof. nadzw. WIM

Zakład Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej WIM

ul. Grudzińskiego 4, 81-103 Gdynia

tel. 665 707 396, e-mail kktropmed@wp.pl

Wstęp

Na całym świecie systematycznie wzrasta liczba podróżujących do krajów subtropikalnych i tropikalnych. Cele podróży są bardzo zróżnicowane, od zawodowych, naukowych po wyjazdy turystyczne, których jest zdecydowanie najwięcej. Świat z dekady na dekadę staje się globalną wioską, a podróże międzykontynentalne są coraz bardziej powszechne. Jeszcze kilkadziesiąt lat temu były na świecie rejon, do których nie zaglądali przedstawiciele krajów rozwiniętych. Dzisiaj już nie ma takich miejsc. Podróżują wszyscy, również niemowlęta i małe dzieci, osoby w podeszłym wieku, kobiety w ciąży. Ryzyko zachorowania, zakażenia lub zarażenia jest uzależnione od wielu czynników, takich jak stopień endemiczności regionu świata, ogólny stan zdrowia podróżujących (prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego,

układu termoregulacji, występowanie chorób przewlekłych), podjęte działania ochronne w ramach profilaktyki zdrowotnej, długość pobytu czy planowane czynności w odwiedzanym miejscu. Szacuje się, że 15–70% przedstawicieli klimatu umiarkowanego, wracających z podróży do rejonów o odmiennych warunkach klimatycznych i sanitarnych ma problemy zdrowotne bezpośrednio związane z pobytem zagranicą. Dlatego tak ważne jest zebranie wywiadu od pacjenta powracającego z krajów odmiennej strefy klimatycznej, z których mogło nastąpić zawleczenie choroby [1-3]. Do najczęstszych problemów zdrowotnych występujących wśród podróżnych wracających z rejonów tropikalnych i subtropikalnych należą przewlekłe zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zmiany skórne, stany zapalne górnych dróg oddechowych oraz gorączki niewiadomego pochodzenia [4]. Te ostatnie są objawem wielu, zazwyczaj pasożytniczych lub zakaźnych

jednostek chorobowych. W jednym na trzy przypadki przyczyną stanów gorączkowych u podróżnych jest malaria, dlatego postępowanie diagnostyczne powinno być ukierunkowane w pierwszej kolejności na zimnicę. Do innych chorób, często przebiegających ze stanami gorączkowymi należą denga, wirusowe zapalenie wątroby typu A, dur brzuszny, biegunki o etiologii bakteryjnej oraz riketsjozy. Stany gorączkowe mogą również wystąpić w przebiegu schorzeń niemających pochodzenia tropikalnego, np. chorób układu oddechowego lub moczowego. Mogą również współistnieć z chorobami i obrażeniami skóry (wysypka, ukąszenia i oparzenia) [5-7].

U podróżnych powracających z krajów tropikalnych i subtropikalnych, u których występują niespecyficzne objawy chorobowe z dominującymi stanami gorączkowymi, należy w pierwszej kolejności wykonać badania w kierunku malarii (cienki rozmaz, gruba kropla), morfologię z rozmazem, AspAT, AlAT, badanie ogólne moczu, RTG klatki piersiowej, rozważyć również wykonanie posiewu krwi, moczu i kału. Gdy podejrzewa się chorobę pasożytniczą lub zakaźną, elementem pomocniczym w procesie diagnostycznym jest określenie okresu wyłączenia choroby, np. stany gorączkowe rozpoczynające się ponad 3 tygodnie po powrocie z podróży, z dużym prawdopodobieństwem wykluczają wirusowe gorączki krwotoczne, dengę i riketsjozy. Z kolei późne objawy chorobowe mogą sugerować leishmaniozę skórno-słuzówkową lub trzewną, przewlekłą postać trypanosomozy amerykańskiej, przewlekłą postać brucelezy, schistosomatozę lub malarię [8]. Właściwe postawienie diagnozy i skuteczne leczenie jest w dużej mierze uzależnione od samego pacjenta, który powinien poinformować lekarza o wszystkich sytuacjach, które mogły mieć wpływ na zachorowanie, np. zaniechanie przyjmowania chemioprophylaktyki przeciomalarycznej (powinna być stosowana jeszcze przez 7–28 dni po powrocie z rejonu endemicznego występowania malarii). Zatajenie lub podanie nieprawdziwych informacji może utrudnić podjęcie właściwego leczenia [9-11].

W pracy przedstawiono wybrane zagadnienia dotyczące malarii, należącej do największych zagrożeń zdrowotnych osób uczestniczących w ruchu turystycznym, podejmujących pracę lub naukę w tropikalnych i subtropikalnych regionach świata. Szczególną uwagę poświęcono leczeniu i profilaktyce tego tropikalnego schorzenia, które w Polsce w dalszym pozostaje mało znaną jednostką chorobową.

Epidemiologia

W rejonach endemicznego występowania malarii żyje ponad 40% ludności świata. Każdego roku na zimnicę choruje od 300 do 500 milionów osób, z czego 2–3 miliony umiera (w tym 1 mln dzieci poniżej 5. rż.) [12].

W krajach wysokoprzemysłowych (Ameryka Północna, Europa Zachodnia) rocznie odnotowuje się około 10 tysięcy zarażeń importowanych z rejonów występowania choroby, głównie z Afryki Subsaharyjskiej i Azji Południowo-Wschodniej [13]. W Polsce z powodu malarii leczonych jest około 20–30 osób rocznie, głównie turystów wracających z rejonów endemii [14]. Sporadycznie są również spotykane przypadki tzw. malarii lotniskowej lub portowej, a więc zachorowania w okolicach lotnisk i portów krajów, w których choroba nie występuje, a wektory zarażenia (komary) przedostają się do strefy klimatu umiarkowanego środkami transportu (samoloty, statki) [15].

Etiologia

Malaria jest chorobą pasożytniczą wywoływaną u ludzi przez pięć gatunków zarodźców: *Plasmodium falciparum* (zarodziec sierpowaty), *P. vivax* (zarodziec ruchliwy), *P. malariae* (zarodziec pasmowaty), *P. ovale* (zarodziec owalny) i *P. knowlesi* (zarodziec małpi). Transmisję i zarażenie *P. knowlesi* obserwuje się u zwierząt, w ostatnim okresie rozpoznano również przypadki zachorowań u ludzi w Azji Południowo-Wschodniej (do tej pory nie ma doniesień o przeniesieniu zarażenia *P. knowlesi* z człowieka na człowieka, gatunek tego zarodźca traktuje się jako formę odzwierzęcą). Do zachorowania na malarię u człowieka dochodzi w wyniku ukłucia przez zarażone zarodźcem samice komara z rodzaju *Anopheles* (wprowadzające inwazyjne formy *Plasmodium* do krwiobiegu człowieka), przez przetoczenie krwi zawierającej trofozoity lub schizonty *Plasmodium* bądź drogą wertykalną z matki na płód. Zarodźce malarii są pierwotniakami pasożytniczymi u człowieka w wątrobie oraz w krwinkach czerwonych krwi obwodowej [16,17].

Rozpoznanie

Opiera się na obrazie klinicznym oraz stwierdzeniu obecności *Plasmodium* w preparacie krwi wykonanym metodą grubej kropli (barwienie odczynnikami Giemzy). Oznaczenie gatunku zarodźca malarii dokonuje się w preparacie krwi wykonanym metodą cienkiego rozmazu (utrwalenie metanolem, barwienie odczynnikami Giemzy). Różnicowanie gatunków *Plasmodium* z krwi obwodowej w mikroskopii świetlnej opiera się na różnicach w budowie i ilości postaci wewnątrzkrwinkowych w erytrocytach, a także na zmianach kształtu zarażonych krwinek czerwonych. Badania powinny być wykonywane przez doświadczonych diagnostów, wielokrotnie w ciągu kilku dni (w odstępach 6–12-godzinnych). Jednorazowy wynik ujemny nie przesądza o braku zarażenia. W badaniach przesiewowych coraz częściej wykorzystuje się szybkie testy immunochromatograficzne opierające się

Tabela 1. Środki farmaceutyczne stosowane w leczeniu malarii
Table 1. Drugs in treatment of malaria

Nazwa leku	Dawkowanie
artemeter/lumefantryna	6 dawek w ciągu 3 dni: 0, 8, 24, 36, 48, 60 (godz.) 5–14 kg mc.: 1 tabl./jedna dawka 15–24 kg mc.: 2 tabl./jedna dawka 25–34 kg mc.: 3 tabl./jedna dawka >34 kg mc.: 4 tabl./jedna dawka (1 tabl. = 20 mg/120 mg)
dihydroartemizynina/piperachina	4 mg/kg mc. dihydroartemizyny + 18 mg/kg mc. piperachiny 1 × dz. przez 3 dni (1 tabl. = 40 mg/320 mg)
artesunian/amodiachina	4 mg/kg mc. artesunianu + 10 mg/kg mc. amodiachiny 1 × dz. przez 3 dni (1 tabl. = 25 mg/67,5 mg, 50 mg/135 mg lub 100 mg/270 mg)
artesunian/sulfadoksyna-pirymetamina	4 mg/kg mc. artesunianu 1 × dz. przez 3 dni (tabl. 25 mg, 50 mg lub 100 mg) 25 mg/kg mc. sulfadoksyny (tabl. 500 mg) + 1,25 mg/kg mc. pirymetaminy (tabl. 25 mg) jednorazowo w pierwszym dniu leczenia
artesunian+ meflochina	4 mg/kg mc. artesunianu + 8,3 mg/kg mc. meflochiny 1 × dz. przez 3 dni (1 tabl. = 50 mg/250 mg lub 200 mg/250 mg)
atowakwon/proguanil	1 dawka dziennie w ciągu 3 kolejnych dni 5–8 kg mc.: 2 tabl. pediatryczne 1 × dz. (1 tabl. pediatryczna = 62,5 mg/25 mg) 9–10 kg mc.: 3 tabl. pediatryczne 1 × dz. 11–20 kg mc.: 1 tabl. dla dorosłych 1 × dz. (1 tabl. dla dorosłych = 250 mg/100 mg) 21–30 kg mc.: 2 tabl. dla dorosłych 1 × dz. 31–40 kg mc.: 3 tabl. dla dorosłych 1 × dz. >40 kg mc.: 4 tabl. dla dorosłych 1 × dz.
artesunian + doksycyklina lub klindamycyna	2 mg/kg mc. artesunianu + 3,5 mg/kg mc. doksycykliny 1 × dz. przez 7 dni lub 2 mg/kg mc. artesunianu 1 × dz. przez 7 dni + 10 mg/kg mc. klindamycyny 2 × dz. przez 7 dni
chinina	8 mg/kg mc. co 8 godz. przez 7 dni
doksycyklina	dorośli >50 kg: 800 mg przez 7 dni (1. dzień: 200 mg w odstępie 12 h; 2.–7. dzień: 1 × 100 mg) dzieci >8. rż. (leczenie przez 7 dni): 25–35 kg: 50 mg 1 × dz. 36–50 kg: 75 mg 1 × dz. >50 kg: 100 mg 1 × dz.
klindamycyna	<60 kg mc.: 5 mg/kg mc. 4 × dz. przez 7 dni >60 kg mc.: 300 mg mc. 4 × dz. przez 7 dni
meflochina	25 mg/kg mc. w dwóch dawkach podzielonych (15 mg/kg mc. + 10 mg/kg mc. w odstępie 6–24 h)
chlorochina	25 mg/kg mc. podzielona na trzy dawki dzienne (10 mg/kg, 10 mg/kg i 5 mg/kg) przez 3 kolejne dni (nie stosujemy w zarażeniach wywołanych przez <i>P. falciparum</i>)
prymachina	0,25 mg/kg mc. 1 × dz. przez 14 dni w Azji Południowo-Wschodniej i na wyspach Oceanii dawkę zwiększyć do 0,5 mg/kg mc. (leczenie w zarażeniach wywołanych przez <i>P. vivax</i> i <i>P. ovale</i>)

Źródło: WHO. Guidelines for the treatment of malaria, 2010 [22]. WHO. International travel and health, 2011 [23].

na wykrywaniu antygenów *Plasmodium*. Ich mała czułość powoduje jednak, że wynik negatywny nie wyklucza możliwości zarażenia malarcią. W przypadkach wątpliwych metodą diagnostyczną z wyboru, decydującą o rozpoznaniu jest PCR. W pozostałych badaniach

laboratoryjnych oprócz parazytemii (w postaci wywołanej przez *P. falciparum* zarażonych jest powyżej 2% erytrocytów) dominują niedokrwistość, małopłytkowość i hiperbilirubinemia [18,19].

Leczenie

Pacjenci pochodzący z regionów świata, w których malaria nie występuje, a którzy zarazili się w rejonie endemicznego występowania choroby, powinni w każdym przypadku być leczeni jak na ciężką postać choroby (bez względu na jej przebieg kliniczny), gdyż w odróżnieniu od ludności zamieszkującej rejon malaryczne, ich układ odpornościowy może nie być przygotowany na taką odpowiedź immunologiczną w walce z chorobą, jak ma to miejsce u mieszkańców Afryki, Azji czy Ameryki Południowej, którzy zachorowania na malarię często przechodzą wielokrotnie. Jeśli pacjent przyjmował chemioprofilaktykę przeciwmalaryczną i mimo to doszło do zarażenia, w leczeniu choroby należy zastosować inny lek niż ten, który był przyjmowany profilaktycznie. Jeśli jednym z objawów choroby są wymioty, które wystąpiły w okresie krótszym niż 30 minut od doustnego przyjęcia leku przeciwmalarycznego, dawkę leku należy powtórzyć; jeśli wymioty nastąpiły w okresie 30–60 minut od przyjęcia leku – należy powtórzyć połowę dawki. W przypadku prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów przed zaordynowaniem leczenia doustnego zalecane jest przyjęcie leku przeciwwymiotnego [20,21].

W niepowikłanych przypadkach malarii u podróżnych spoza rejonów endemicznych, którzy zachorowali na malarię stosuje się następujące kombinacje leków:

- artemeter/lumefantryna
- dihydroartemizynina/piperachina
- artesunian/amodiachina
- artesunian/sulfadoksyna-pirymetamina
- artesunian + meflochina
- artesunian + doksycyklina lub klindamycyna
- atowakwon/proguanil
- chinina + doksycyklina lub klindamycyna
- chlorochina + prymachina [22-24].

Leczenie opiera się głównie na kombinacji artemizyny lub jej pochodnych (artemeter, dihydroartemizynina i artesunian) ze środkami farmaceutycznymi należącymi do innych grup leków (*artemisinin-based combination therapy* – ACT) (tab. 1).

W leczeniu malarii spowodowanej przez *Plasmodium vivax* stosuje się jeden z następujących rodzajów farmakoterapii:

- chlorochina w połączeniu z prymachiną jest leczeniem z wyboru, jeśli nie stwierdza się oporności na chlorochinę,
- dihydroartemizynina/piperachina lub artemeter/lumefantryna w połączeniu z prymachiną stosuje się w przypadkach zarażeń *P. vivax* opornych na leczenie chlorochiną; jeśli nie ma możliwości zastosowania ww. leków, można zastosować chininę,
- aby zastosować u pacjentów prymachinę (niszczy schizonty wątrobowe, zapobiegając nawrotom choroby), należy uprzednio wykonać badania w kierunku

niedoboru glukozy-6-dehydrogenazy (G6PD), przy którym podczas stosowania leku może dojść do stanów zagrożenia życia z powodu działań niepożądanych, np. hemolizy krwi.

Zarażenia spowodowane przez *P. ovale* można leczyć podobnie jak w przypadku zarażenia *P. vivax* (chlorochina + prymachina).

Zarażenia spowodowane przez *P. malariae* można leczyć podobnie jak w przypadku zarażenia *P. vivax* chlorochiną, jednak nie wymagają stosowania prymachiny.

Zarażenia spowodowane przez *P. knowlesi* (formy dojrzałe mylone w mikroskopii świetlnej z *P. malariae*) można leczyć podobnie jak niepowikłane przypadki malarii spowodowanej przez inne gatunki *Plasmodium*.

Leczenie zarażeń spowodowanych przez *P. falciparum* jest bardziej złożone od zarażeń innymi gatunkami *Plasmodium*, co jest związane przede wszystkim z rosnącą opornością *P. falciparum* na działanie wielu leków przeciwmalarycznych. Podróżni wracający z podróży z ciężką postacią malarii spowodowanej przez *P. falciparum* powinni być od początku leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej. Lekiem pierwszego rzutu powinien być wówczas artesunian podawany dożylnie lub domięśniowo, bądź artemeter lub chinina w przypadku, gdy artesunian nie jest dostępny (tab. 2). Po pozajelitowym podaniu ww. leków przez okres minimum 24 godzin należy kontynuować doustną terapię ACT, artesunian + klindamycyna bądź chinina + klindamycyna [20,22,23].

Terapia kieszeniowa (*stand-by emergency treatment* – SBET).

W sytuacji, kiedy podróżni znajdują się w rejonach endemicznych malarii, gdzie wystąpiła u nich gorączka niewiadomego pochodzenia, mogąca sugerować zachorowanie na malarię i nie ma możliwości wykonania badań laboratoryjnych potwierdzających lub wykluczających rozpoznanie choroby, należy zastosować we własnym zakresie tzw. terapię kieszeniową (ang. *stand-by emergency treatment* – SBET) według powszechnie przyjętego dawkowania określonych leków. SBET jest często proponowane pracownikom, którzy przyjeżdżają w rejon malaryczne na zagraniczne kontrakty trwające kilka, kilkanaście tygodni (w Szwajcarii i Wielkiej Brytanii artemeter/lumefantryna został zarejestrowany jako lek w terapii SBET dla podróżnych) [17].

Leczenie ciężarnych. Jako leki pierwszego rzutu w niepowikłanej malarii ciężarnych w I trymestrze zaleca się chininę + klindamycynę stosowane przez 7 dni. W II i III trymestrze zaleca się: chininę + klindamycynę lub artesunian + klindamycynę stosowane przez 7 dni. W malarii złośliwej ciężarnych w I trymestrze zaleca się chininę + klindamycynę lub artesunian + klindamycynę; w II i III trymestrze lekiem pierwszego rzutu jest artesunian. Chlorochina jest bezpieczna w leczeniu *P. vivax*,

Tabela 2. Środki farmaceutyczne stosowane w leczeniu ciężkich postaci malarii

Table 2. Drugs in treatment of severe forms of malaria

Nazwa leku	Dawkowanie
artesunian	2,4 mg/kg mc. dożylnie lub domięśniowo 0 h (1 dawka), 12 h (2 dawka), 24 h (3 dawka), następnie 1 × dz. dzieci: dawkowanie jak wyżej
artemeter	3,2 mg/kg mc. domięśniowo (dawka początkowa) kolejne dni: 1,6 mg/kg mc 1 × dz. dzieci: dawkowanie jak wyżej
chinina	20 mg soli/kg mc. dożylnie we wlewie lub domięśniowo w 3 dawkach podzielonych co 8 h (dawka początkowa) kolejne dni: 10 mg soli/kg mc. domięśniowo w 3 dawkach podzielonych co 8 h dzieci: dawkowanie jak wyżej uwaga: podawanie dożylnie nie może przekroczyć 5 mg soli/kg mc. na godzinę

Źródło: WHO. Guidelines for the treatment of malaria, 2010 [22]. WHO. International travel and health, 2011 [23]

jeśli nie ma stwierdzonej oporności na lek. Prymachina w zapobieganiu nawrotom w zarażeniu *P. vivax* i *P. ovale* u ciężarnych jest przeciwwskazana. Brak jest wystarczających danych na temat bezpieczeństwa pozostałych leków (artemeter/lumefantryna, atowakwon/proguanil i dihydroartemizynina/piperachina) w leczeniu malarii u ciężarnych [25,26].

Leczenie małych dzieci i niemowląt. Chlorochinę stosuje się w leczeniu zarażeń *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, jeśli nie stwierdzono oporności *Plasmodium* na lek. W przypadkach ciężkich postaci malarii lekiem

pierwszego rzutu powinien być artesunian podawany dożylnie lub domięśniowo bądź artemeter lub chinina w przypadku, gdy artesunian nie jest dostępny. Po pozajelitowym podaniu ww. leków przez okres minimum 24 godzin należy kontynuować doustną terapię ACT, artesunian + klindamycyna bądź chinina + klindamycyna [22,27].

Terapia kieszeniowa SBET u dzieci i niemowląt. Artemeter/lumefantryna (dzieci powyżej 5 kg masy ciała, ograniczone dane kliniczne), atowakwon/proguanil (dzieci powyżej 5 kg mc., ograniczone dane kliniczne), dihydroartemizynina/piperachina (dzieci powyżej 10 kg mc., ograniczone dane kliniczne) [22,27].

Profilaktyka

Wybór profilaktyki przeciwmalarycznej w poszczególnych regionach świata jest uzależniony od stopnia zagrożenia chorobą. Do podstawowych działań prewencyjnych należą:

- regularne przyjmowanie leku w ramach chemioprophylaktyki przeciwmalarycznej,
- stosowanie indywidualnych środków ochrony osobistej: moskitiera, repelenty (z zawartością 30–50% DEET – N,N-diethyl-meta-toluamide), odpowiednio noszone ubranie (długie nogawki i rękawy),
- unikanie przebywania w terenie w okresie największej aktywności owadów, tj. od zmierzchu do świtu,
- stosowanie w pomieszczeniach zamkniętych klimatyzacji oraz siatek na oknach i kratkach wentylacyjnych (tab. 3).

Zgodnie z zaleceniami Centers of Disease Control and Prevention oraz World Health Organization w rejonie endemicznego występowania malarii w ramach

Tabela 3. Rodzaj profilaktyki przeciwmalarycznej w zależności od stopnia zagrożenia

Table 3. Type of prevention depending on the risk of malaria

Stopień zagrożenia	Ryzyko transmisji malarii	Zalecana profilaktyka
I stopień	ograniczone ryzyko transmisji choroby	repelenty, moskitiera
II stopień	wyłącznie ryzyko transmisji <i>P. vivax</i> ; <i>P. falciparum</i> wrażliwe na chlorochinę	repelenty, moskitiera, chlorochina
III stopień	ryzyko transmisji <i>P. vivax</i> i <i>P. falciparum</i> ; oporność na chlorochinę (Nepal, Sri Lanka, Tadżykistan, niektóre rejony Kolumbii i Indii)	repelenty, moskitiera, chlorochina + proguanil lub atowakwon/proguanil, doksycyklina, meflochina
IV stopień	a. duże ryzyko transmisji <i>P. falciparum</i> + wysoka oporność na leki przeciwmalaryczne; b. umiarkowane/małe ryzyko transmisji <i>P. falciparum</i> + wysoka oporność na leki; w rejonach o małym ryzyku transmisji <i>P. falciparum</i> można rozważyć stosowanie repelentów + terapię SBET	repelenty, moskitiera, atowakwon/proguanil, doksycyklina, meflochina (wybór leku w zależności od oporności <i>Plasmodium</i>)

Źródło: WHO. International travel and health, 2011 [23]

Tabela 4. Leki stosowane w chemioprophylaktyce malarii
Table 4. Drugs used in chemoprophylaxis of malaria

Nazwa leku	Dawkowanie	Długość trwania chemioprophylaktyki	Uwagi
atowakwon/proguanil	1 × dziennie 11–20 kg mc.: 62,5 mg/25 mg (tabletki pediatryczne) 21–30 kg mc.: 2 tabl. pediatryczne 31–40 kg mc.: 3 tabl. pediatryczne >40 kg mc.: 250 mg/100 mg (tabletki dla dorosłych) 1 × 1 tabl.	1 dzień przed wyjazdem, codziennie w trakcie pobytu, 7 dni po powrocie	– w 2012 r. lek został zarejestrowany w Polsce do stosowania w chemioprophylaktyce bez ograniczeń czasowych (powyżej 4 tyg.) – obniżenie stężenia leku w osoczu przy jednoczesnym przyjmowaniu metoklopramidu lub tetracyklin
doksycyklina	1 × dziennie dorośli: 1 tabl. 100 mg	1 dzień przed wyjazdem, codziennie w trakcie pobytu, 28 dni po powrocie	gastroenterologiczne, ginekologiczne, dermatologiczne działania niepożądane
meflochina	1 × tygodniowo dorośli: 1 tabl. 250 mg	1 tydz. przed wyjazdem, 1 × tyg. w trakcie pobytu, 4 tyg. po powrocie	– neuropsychiatryczne działania niepożądane – podwyższenie stężenia leku w osoczu przy jednoczesnym przyjmowaniu ampicyliny, tetracyklin lub metoklopramidu
chlorochina	1 × tygodniowo dorośli: 300 mg (2 tabl. 150 mg)	1 tydzień przed wyjazdem, 1 × tyg. w trakcie pobytu, 4 tyg. po powrocie	przeciwwskazania: epilepsja, łuszczyca
chlorochina/proguanil	1 × dziennie >50 kg mc.: 100 mg/200 mg (1 tabl.)	1 dzień przed wyjazdem, codziennie w trakcie pobytu, 28 dni po powrocie	przeciwwskazania: epilepsja, łuszczyca
proguanil	1 × dziennie dorośli: 2 tabl. 100 mg	1 dzień przed wyjazdem, codziennie w trakcie pobytu, 28 dni po powrocie	stosować tylko w połączeniu z chlorochiną

Źródło: WHO. International travel and health, 2011 [23]

chemioprophylaktyki stosuje się następujące środki farmaceutyczne (tab. 4):

Spośród leków wyżej wymienionych do powszechnie stosowanych w chemioprophylaktyce malarii należą atowakwon/proguanil, doksycyklina i meflochina. Chlorochina, ze względu na coraz powszechniej występującą na świecie oporność *Plasmodium*, jest lekiem skutecznym tylko w niektórych regionach (Ameryka Środkowa, Afryka Północna, Bliski Wschód), co w znaczący sposób ogranicza jego stosowanie. W 2012 r. atowakwon/proguanil (prep. Malarone) został zarejestrowany w Polsce do stosowania w chemioprophylaktyce malarii bez ograniczeń czasowych. Jeszcze w ubiegłym roku producent leku ograniczał przyjmowanie chemioprophylaktyki do 28 dni.

Chemioprophylaktyka przeciwmalaryczna ciężarnych. Należy unikać zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania leków przeciwmalarycznych, a także przez: 1 tydzień po zakończeniu przyjmowania doksycykliny, 3 tygodnie

po zakończeniu przyjmowania atowakwonu/proguanilu, 3 miesiące po zakończeniu przyjmowania meflochini. W rejonach I stopnia zagrożenia malarią (repelenty), II stopnia (repelenty, chlorochina) oraz III stopnia (repelenty, chlorochina + proguanil) nie ma przeciwwskazań do stosowania zalecanej profilaktyki i chemioprophylaktyki przeciwmalarycznej. W rejonach IV stopnia ryzyka zarażenia meflochinę można przyjmować podczas II i III trymestru ciąży. Doksycyklina jest przeciwwskazana w całym okresie ciąży. Na temat bezpieczeństwa atowakwonu/proguanilu brak jest wystarczających badań klinicznych [28].

Chemioprophylaktyka przeciwmalaryczna małych dzieci i niemowląt. Chlorochina, proguanil i meflochina są zalecane matkom karmiącym niemowlęta. Dawki leków dostosowuje się do masy ciała dziecka. Gorzki smak leków należy minimalizować, podając je ze słodkimi pokarmami. Chlorochina i proguanil są bezpieczne dla małych dzieci i niemowląt, jednak ich podawanie jest

ograniczone ze względu na coraz powszechniejszą oporność *Plasmodium*. Meflochinę można podawać niemowlętom o masie ciała powyżej 5 kg. Atowakwon/proguanil jest zalecany dla dzieci o masie ciała powyżej 11 kg (w USA, Kanadzie, Belgii i Francji – dla dzieci o masie ciała powyżej 5 kg). Doksyicyklina jest przeciwwskazana u dzieci poniżej 8. roku życia [22,29].

Piśmiennictwo

- Korzeniewski K.: Medycyna w podróży. Warszawa, Wydaw. E-PAGINA, 2012: 97–108
- Streit J.A., Marano C., Beekmann S.E. i wsp.: Travel and Tropical Medicine Practice Among Infectious Disease Practitioners. *J. Travel Med.*, 2012; 19: 92–95
- Chen L.H., Wilson M.E., Davis X. i wsp.: Illness in Long-Term Travelers Visiting GeoSentinel Clinics. *Emerg. Infect. Dis.*, 2009; 15: 1773–1782
- Patel S., Sethi A.: Imported tropical diseases. *Dermatol. Ther.*, 2009; 22: 538–549
- Bottieau E., Clerinx J., Schrooten W. i wsp.: Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. *Arch. Intern. Med.*, 2006; 166: 1642–1648
- Herbinger K.H., Siess C., Nothdurft H.D. i wsp.: Skin disorders among travelers returning from tropical and non-tropical countries consulting a travel medicine clinic. *Trop. Med. Int. Health*, 2011; 16: 1457–1464
- House H., Ehlers J.: Travel-related infections. *Emerg. Med. Clin. North. Am.*, 2008; 26: 499–516
- Toovey S., Moerman F., van Gompel A.: Special Infectious Disease Risks of Expatriates and Long-Term Travelers in Tropical Countries. Part II: Infections Other Than Malaria. *J. Travel Med.*, 2007; 14: 50–60
- Chiodini J.H., Anderson E., Driver C. i wsp.: Recommendations for the practice of travel medicine. *Travel Med. Infect. Dis.*, 2012; 10: 109–128
- Siikamäki H.M., Kivelä P.S., Sipilä P.N. i wsp.: Fever in Travelers Returning from Malaria-Endemic Areas: Don't Look for Malaria Only. *J. Travel Med.*, 2011; 18: 239–244
- Gauret P., Gaudart J., Leder K. i wsp.: Travel-Associated Illness in Older Adults (>60 y). *J. Travel Med.*, 2012; 19: 169–177
- Murray C.J., Rosenfeld L.C., Lim S.S. i wsp.: Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*, 2012; 379: 413–431
- Mali S., Kachur S.P., Arquin P.M.: Malaria surveillance – United States, 2010. *MMWR Surveill. Summ.*, 2012; 61: 1–17
- Stępień M.: Malaria w Polsce w 2009 roku. *Przegl. Epidemiol.*, 2011; 65: 297–299
- Tatem A.J., Huang Z., Das A. i wsp.: Air travel and vector-borne disease movement. *Parasitology*, 2012; 3: 1–15
- Sabbatani S., Fiorino S., Manfredi R.: Plasmodium knowlesi: from Malaysia, a novel health care threat. *Infez. Med.*, 2012; 20: 5–11
- Schwartz E.: Malaria in Travelers: Epidemiology, Clinical Aspects, and Treatment. In: Schwartz E (Ed.). *Tropical Diseases in Travelers*. Oxford, Wiley-Blackwell, 2009: 187–196
- Garcia L.S.: *Diagnostic Medical Parasitology*. 5th Ed. Washington DC, American Society for Microbiology, 2007: 155–161
- Murphy S.C., Prentice J.L., Williamson K. i wsp.: Real-time quantitative reverse transcription PCR for monitoring of blood-stage Plasmodium falciparum infections in malaria human challenge trials. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2012; 86: 383–394
- van Vugt M., van Beest A., Sicuri E. i wsp.: Malaria treatment and prophylaxis in endemic and non-endemic countries: evidence on strategies and their cost-effectiveness. *Future Microbiol.*, 2011; 6: 1485–1500
- Lalloo D.G., Shingadia D., Pasvol G. i wsp.: UK malaria treatment guidelines. *J. Infect.*, 2007; 54: 111–121
- WHO guidelines for the treatment of malaria. World Health Organization, Geneva 2010
- WHO international travel and health. World Health Organization, Geneva 2011
- Atwine D., Balikagala B., Bassat Q. i wsp.: Ahead-to-head comparison of four artemisinin-based combinations for treating uncomplicated malaria in African children: a randomized trial. *PLoS Med.*, 2011; 8: e1001119
- Mc Gready R., Lee S., Wiladphaingern J. i wsp.: Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *Lancet Infect. Dis.*, 2012; 12: 388–396
- Smith Paintain L., Antwi G.D., Jones C. i wsp.: Intermittent screening and treatment versus intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: provider knowledge and acceptability. *PLoS One*, 2011; 6: e24035
- Atwine D., Balikagala B., Bassat Q. i wsp.: A head-to-head comparison of four artemisinin-based combinations for treating uncomplicated malaria in African children: a randomized trial. *PLoS Med.*, 2011; 8: e1001119
- Irvine M.H., Einarson A., Bozzo P.: Prophylactic use of antimalarials during pregnancy. *Can. Fam. Physician*, 2011; 57: 1279–1281
- Venturini E., Chiappini E., Mannelli F. i wsp.: Malaria prophylaxis in African and Asiatic children traveling to their parents' home country: a Florentine Study. *J. Travel Med.*, 2011; 18: 161–164