

## Hrozba malárie

(Averting a malaria disaster)

White N J, Nosten F, Looareesuwan S aj,  
Lancet, Vol. 464, 1999, č. 9168, s. 1965-67  
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Plesník

Odhady každoročně zemřelých osob na malárii se pohybují od 0, 5 do 2, 5 milionu lidí. Jsou to mimořádně velké ztráty, které spolu s průvodnou nemocností postihují právě nejchudší země na světě. Vysoká nemocnost a úmrtnost na malárii trvá přes širokou dostupnost levných a účinných antimalarik. Vznik rezistence vůči nim může představovat největší ohrožení zdraví a životů lidí v tropech. V posledních 40 letech se základním antimalarikem stal chlorochin (Chl). Dnes je rezistence na Chl běžná a nevyskytuje se jen v několika málo zemích. Jako náhrada za Chl je obvykle uváděn pyrimetamin-sulfadoxin (PSD). Tato dvě antimalarika jsou v USA levná (léčebná kúra pro dospělé stojí méně než 0, 20 USD), ale preparáty potřebné k léčbě multirezistentní malárie, vyvolané *Plasmodium falciparum*, (chinin, meflochin, halofantrin), jsou více jak 10x dražší a ve většině států v tropech, zvláště v Africe, je nelze koupit. Přitom právě tam dochází asi k 90% všech úmrtí na malárii ve světě. Rezistence na Chl je rozšířena po celé Africe, rezistence na PSD stoupá. V nejbližších několika letech hrozí zdravotní kalamita. Klesne-li účinnost terapie, nevyhnutelně stoupne nemocnost a úmrtnost na malárii. Lze této katastrofě zabránit? Opravdu můžeme malárii "opět zahnat do kouta", jak to požaduje nový generální ředitel SZO?

Podstata kombinace léků s odlišným mechanismem účinku, s cílem oddálení vzniku rezistence na ně, byla prvně použita při tetapii tuberkulózy. Od té doby byla využita při chemoterapii nádorů a nejnověji v léčení AIDS a časně infekce HIV-1. Monoterapie tbc nebo AIDS se dnes už považuje za nemorální. Soudíme, že totéž musí platit i při terapii malárie.

Princip je prostý: rezistence vzniká následkem mutací. Šance vzniku mutanty rezistentní současně na dvě rozdílná antimalarika je výsledkem výskytu mutace u parazita na preparát, násobeného počtem parazitů vystavených působení preparátu. Například je-li z  $10^9$  parazitů jeden rezistentní na preparát A a jeden z  $10^{13}$  je rezistentní na preparát B a nejsou-li mutace genu vyvolávající rezistenci na sebe vázány, pak jen jeden z  $10^{22}$  parazitů bude současně rezistentní na oba preparáty. Většina nemocných malárií má při příchodu k lékaři  $10^8$  až  $10^{12}$  parazitů a množství  $10^{13}$  parazitů u jediné osoby je fyzicky nemožné. V našem příkladu bude tedy mít většina pacientů nejvýše jednoho parazita rezistentního na preparát A a 0, 1% až 1% bude mít parazita rezistentního na preparát B. Parazit současně rezistentní na oba preparáty se může objevit jen jednou na každých  $10^{12}$  let podávání antimalarik (t. j. méně než jednou za 100 let). Ve srovnání s postupným podáváním jednotlivých preparátů, což je dnešní

úzus, může jejich současné podávání podstatně zpomalit vznik rezistence. V současnosti nejúčinnějším a nejrychleji působícím antimalarikem je **artemisinin** a jeho deriváty (**artesunat**, **artemether**, **dihydroartemisinin**). Během asexuálního životního cyklu plasmodia obnášejícího dva dny, se sníží počet plasmodií asi 10. 000x, na

- 2 -

rozdíl od stoaž tisícinásobného snížení jinými antimalariky. Artemisinin i jeho deriváty jsou velmi dobře snášeny. Dosud nebyla hlášena významnější rezistence na ně ani u plasmodií izolovaných od pacientů, ani při laboratorních experimentech. Kombinace artemisininu, nebo některého jeho derivátu, s mnohem pomaleji účinkujícím preparátem jako je **meflochin** nebo **lumefantrin (Benflumetol)**, se ukázala velice účinnou i proti multirezistentním kmenům *Pl. falciparum*. Na severozápadních hranicích Thajska, kde cirkuluje nejrezistentnější *Pl. falciparum* na světě, zastavila kombinovaná chemoterapie další šíření rezistence na meflochin. Tento efekt je dán dvěma okolnostmi: (1) kombinace zajistí vysoký podíl vyléčených, protože 3-denní podávání artemisininu zahubí velkou většinu parazitů a jejich zbytek je vystaven působení maximální koncentrace z těla pomaleji eliminovaného meflochinu. Tento zbytek (maximálně  $10^5$  parazitů, čili 0, 000001 % asexuálních parazitů z původního počtu) je zcela ovlivněn jenom meflochinem. Pro rychlý úbytek plasmodií u každého pacienta je selekční tlak na vznik mutant s nižší citlivostí na meflochin podstatně menší. (2) Deriváty artemisininu snižují nosičství gametocytů zhruba o 90%. Opakující se malarické záchvaty (rezistentní infekce) bývají provázeny vyšším podílem nosičů gametocytů, což představuje mohutný selekční tlak na šíření rezistence. Artemisininové deriváty tomuto šíření brání. To je zvláště významné v oblastech s nízkou nebo nestabilní úrovní šíření, kde nemocnost a úmrtnost jsou vysoké a kde většina případů malárie je léčena. Za takových okolností vznikala rezistence na antimalarika velmi rychle. V oblastech s velmi častým přenosem a častým vznikem infekce (obvykle u starších dětí a dospělých probíhajících asymptomaticky) nechrání rychle z těla vylučované artemisininové deriváty před nákazou v době již nízké koncentrace preparátu v krvi. V této situaci by preparát přispíval k selekčnímu tlaku na populaci parazita. Bude-li však pacient dostávat kombinaci antimalarik, uchová si druhý preparát účinnost vůči vyselektovaným mutantům, infekce bude vyléčena a nedojde k přenosu rezistentních parazitů. Kombinovaná terapie by se měla uplatnit ve všech malarických oblastech při snižování vývoje rezistence.

K dalším kladům terapie artemisininem patří rychlý kurativní účinek, umožňující časnější návrat pacienta do školy nebo do práce, malá možnost vzniku úplné rezistence na preparát užitý v kombinaci a vyloučení rizika selhání terapie.

Dosud se jednotlivá antimalarika podávají jako monoterapie. Nezabere-li jeden preparát, podá se jiný. Máme však malý výběr preparátů a jako u jiných mikrobu také u *Pl. falciparum* předbíhá rozvoj rezistence na ně výzkum a výrobu nových antimalarik.

**Budeme podporovat vývoj rezistence na artemisinin ?**

Někteří pracovníci namítají, že deriváty artemisininu jsou tak účinné v léčbě těžkých malárií, že by se jich nemělo užívat u nekomplikovaných případů v oblastech, kde to není nutné. Tak by se mělo zabránit vzniku rezistence na tyto deriváty. Avšak kombinovaná chemoterapie může chránit před vznikem rezistence na artemisininové preparáty. Budou-li vždy užity v kombinaci s jinými antimalariiky, pak existuje-li aspoň částečná citlivost na druhý preparát z kombinace nebudou plasmodia nikdy vystavena účinku samotného artemisininu. Vzhledem ke spolehlivě prokázanému chybění rezistence v současnosti a k rychlé eliminaci těchto preparátů z těla, kdy jejich subinhibiční koncentrace v krvi trvají jen několik hodin, bude zřejmě rezistence vůči nim vznikat velmi pomalu. Deriváty artemisininu se dnes nabízí v řadě zemí a jejich podávání není dostatečně kontrolováno. Taková situace představuje vždy vhodné prostředí ke vzniku rezistence. Budou-li však podávány v kombinaci s jinými antimalariiky bude riziko nástupu rezistence vůči nim podstatně oddáleno.

### **Nežádoucí účinky artemisininu**

I. m. aplikace olejových preparátů **arteteru** a **artemeteru** pokusným zvířatům vede k neobvyklému a selektivnímu poškození některých jader kmenu mozkového. Zdá se, že toto poškození vyvolává trvalá expozice CNS, daná velmi pomalým vstřebáváním těchto preparátů z místa aplikace. Po podání vodných roztoků a po orálním příjmu dochází k rychlé absorpci i eliminaci těchto látek. Podle zkušeností u několika milionů pacientů nebyly zjištěny žádné nežádoucí neurologické reakce. Podrobné prospektivní studie u více než 10. 000 pacientů a neurologické sledování u více než 300 opakovaně léčených osob také neprokázalo nežádoucí účinky léčby artemisininem nebo jeho deriváty.

Kombinace s jinými antimalariiky však může vést k neočekávaným reakcím. Dosud nebyly zjištěny žádné jejich známky při kombinaci artemisininu a derivátů s meflochinem, lumefantrinem a v malé studii s **atovakvonem-proguanilem**. Je však třeba prostudovat farmakokinetiku a snášenlivost kombinace s dalšími antimalariiky (zejména s chlorochinem, pyrimetaminem a amodiachinem). Také je třeba zjistit bezpečnost kombinované terapie v těhotenství.

### **Náklady na terapii**

Cena antimalarika je pro jeho použití obvykle rozhodující. Dalo by se čekat, že kombinace s artemisininem náklady na léčbu zdvojnásobí. Ale rychlý nástup účinku a tedy i krátká doba podávání kombinace léků vede nakonec k úsporám. Kombinovaná terapie bude mít lepší výsledky, sníží nemocnost i náklady spojené se selháním léčby. V některých oblastech Vietnamu a Thajska, kde se kombinovaná terapie užívá systematicky, došlo ke snížení incidence falciparové malárie, což představuje úsporu životů i peněz.

### **Úprava dávkování léků**

K zajištění dobrého příjmu kombinace antimalarik by bylo ideální mít preparát, v němž by jednotlivé preparáty byly obsaženy v jediné tabletě nebo v roztoku. Taková adjustace však vyžaduje nákladné zkoušení (farmakokinetika, farmacie, toxicita) nezbytné pro povolení výroby a prodeje léku. A kdo by to zaplatil ? Méně nákladnou, ale ještě uspokojivější variantou může být začít s adjustací jednotlivých preparátů do společného blistru, jak se to dělá při terapii tuberkulózy nebo lepry několika léky najednou.

- 4 -

Rozšíření kombinované terapie napomůže také vyškolení a pobídka lékárníků a prodejců léčiv, aby informovali své pacienty a zdůrazňovali nezbytnost vybrat celou dávku léků. Je třeba sledovat efekt jednorázové terapie. V tropech by měla být lepší surveillance nejen účinnosti terapie, ale i případných nežádoucích účinků.

### **Co je třeba udělat ?**

Obvykle se říká, že je třeba další výzkum. Je to jistě pravda. Ale společnými silami lze takový výzkum dokončit do 2 roků. Často je třeba učinit závažné rozhodnutí i na základě neúplných poznatků. V Africe čas běží: čtyři státy (Malawi, Keňa, Botswana a Jižní Afrika) jsou nuceny jako primární antimalarikum používat pyrimetamin-sulfadoxin. Když vznikla tatáž situace v jižní Asii došlo během pár let ke vzniku vysokého stupně rezistence a bylo třeba přejít na meflochin. Ale v Africe je mnohem více případů malárie a k tomu mnohem méně peněz. Velká většina zemí nemůže dát na antimalarika víc jak 1 USD. Důsledkem bude obdoba epidemiologické situace, která vznikla v Asii. Času je už málo. V některých oblastech východní Afriky již dnes prevalují kmeny plasmodií až se třemi mutacemi genu DHFR, které jsou podstatou rezistence proti folátům. Další mutace povede k naprosté neúčinnosti pyrimetaminu. Případný vznik rezistence vůči artemisininu by byl zdravotní katastrofou.

Tvrdíme, že námi navrhovaná kombinovaná chemoterapie malárie může v případě jejího širokého užívání oddálit katastrofu o 5 až 10 let. Získá se tak čas k objevu nových léků a nových opatření. Jistě existují obrovské politické a jiné překážky rychlé realizace navrhovaného postupu. Ale ten je pro zvládnutí malárie v Africe naprosto nezbytný.

13 citací, kopie ve složce Malárie na odd. epidem. KHS Ostrava

### **Poznámka překladatele:**

Článek jsem vybral do SM jak pro naléhavost problému a jeho rozumné řešení, tak pro informaci všech našich lékařů, na které se obrací občané s žádostmi o doporučení vhodného antimalarika.

Taková rada nebyla nikdy jednoduchá (přinejmenším pro lékaře obeznaného s problematikou prevence a léčby malárie). V nedávno u nás vydané šikovné brožurce "Infekce na cestách a

jejich prevence" autorů Göpfertová, Vaništa (nakladatelství TRITON, 1997), se stručně píše o chemoprophylaxi malárie meflochinem (Lariam), chlorochinem (Delagil) nebo doxycyklinem (Deoxyomykoin). Širší informace najde čtenář v kompendiu REMEDIA (2. vydání, strany 275-7). Je zde uveden také artemisinin a jeho deriváty, bohužel s poznámkou: "Žádný přípravek obsahující artemisinin nebo jeho deriváty není t. č. v ČR registrován". Letos má vyjít 3. vydání a skoro bych se vsadil s čtenáři, že tam bude stejná poznámka. Ale dobré je i pouze vědět o možnosti a výhodě kombinované chemoterapie (a chemoprophylaxe) malárie. Jak říkají mudrci: ve vědění je síla ! Námořník Pepek se posiloval špenátovými konzervami, pro Vás nechtě jsou posilou SM !