

Malaria i antimalarici

Vuk, Ivana; Rajić, Zrinka; Zorc, Branka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2008, 64, 51 - 60**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:445049>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Malarija i antimalarici

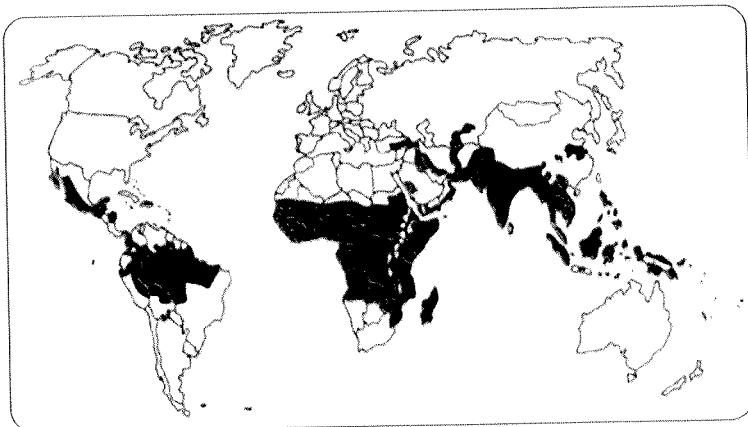
IVANA VUK, ZRINKA RAJIĆ i BRANKA ZORC

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

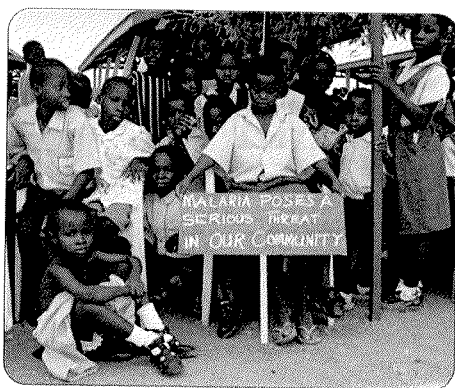
UVOD

Malarija (lat. *malus aer* – loš zrak, tal. *mala aria*) je infektivna bolest koju izazivaju paraziti iz roda *Plasmodium*. Četiri vrste plazmodija su opasne za čovjeka: *P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum* i *P. malariae*. Svaka od tih vrsta ima svoje specifičnosti prema dijelu organizma koji napada, prema učinku na zdravlje čovjeka ili prema osjetljivosti na antimalarijske lijekove. Malariju prenose komarci iz roda *Anopheles* i jedna je od najubojitijih bolesti na svijetu. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (*World Health Organization*, WHO), malarija je veliki javnozdravstveni problem u više od 90 zemalja napučenih s više od 2,4 milijarde ljudi (slike 1–3). Procjenjuje se da od malarije godišnje oboljeva 300–500 milijuna ljudi. Najugroženija područja su Afrika, tropski dio Azije, Srednja i Južna Amerika i Oceanija. Malarija uzrokuje više od 2,7 milijuna smrtnih ishoda godišnje. Najčešće žrtve su djeca, posebice u udaljenim ruralnim područjima Afrike s vrlo oskudnom ili nikakvom medicinskom skrbi. Tako velika raširenost malarije posljedica je porasta rezistencije parazita na lijekove i komaraca na insekticide (1).

U našim područjima zadnji slučaj malarije zabilježen je 1964. pa se smatra da je u nas malarija iskorijenjena (iako su neki naši krajevi potencijalna malarična područja, zajedno sa susjednim područjima, Makedonijom, Kosovom i Crnom gorom) (4).



Slika 1. Epidemiološka karta malarije. Zeleno: područja u kojima je malarija prisutna; bijelo: područja u kojima je malarija iskorijenjena ili nikad nije ni postojala



Slika 2. Godišnje od malarije oboljeva 300–500 milijuna ljudi, najviše u Africi (2)



Slika 3. Djeca – najčešći bolesnici od malarije (3)

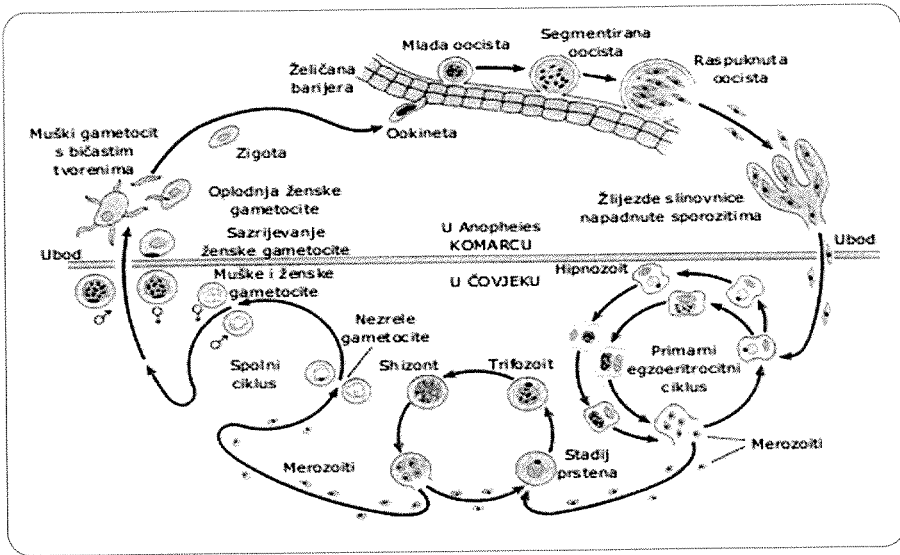
MALARIJA

Povijest malarije

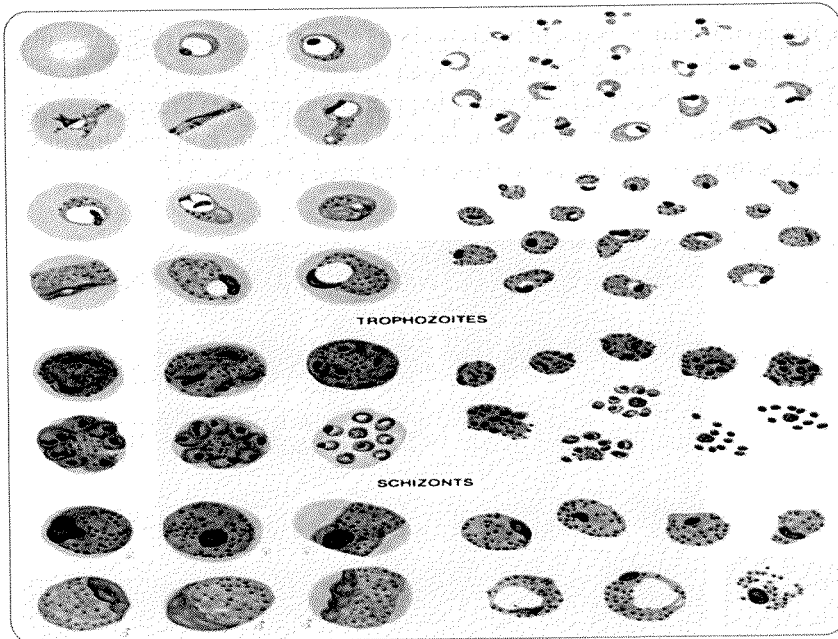
U pradavna vremena čovjek je povišenu temperaturu i napadaje groznice kod malarije pripisivao natprirodnim utjecajima: zlim duhovima, gnjevnim božanstvima ili crnoj magiji i čarobnjacima. Demonsko porijeklo pripisivalo se sve do Hipokrata, oca medicine i najvjerojatnije prvog malariologa. Opis malarije nalazimo još u njegovim zapisima iz 5. stoljeća prije Krista (1). Rimski liječnici malariju su nazivali *febris intermittens*, a prema nastupima groznice dodavali su poblize oznake *tertiana*, *quartana*, *quotidiana*, što se sačuvalo do danas (lat. *tertianus* – svaki treći, *quartanus* – svaki četvrti i *quotidianus* – svakodnevan). Mnoge civilizacije staroga svijeta povezivale su malariju s močvarnim tlom te se nagađalo da je uzrokuju otrovne pare koje se razvijaju u močvarama ili komarci, koji su tamo osobito nasrtljivi. Indijanci Južne Amerike poznavali su prije ostalih civilizacija prvi uspješan lijek protiv malarije, koru kininoveca. Europa se s kininovcem upoznala tek u 18. stoljeću. Međutim, odlučan napredak u poznavanju malarije postignut je potkraj 19. stoljeća kada je Alphonse Laveran u Alžiru, u krvi malaričara otkrio jednog od uzročnika malarije. Ronald Ross u Indiji te Giambattista Grassi u Italiji, istodobno su 1898. godine utvrdili da plazmodije prenose komarci. Pedeset godina kasnije Shortt, Garnham, Covell i Shute dokazali su da plazmodiji prolaze dio shizogonije u stanicama jetre, a drugi dio u eritrocitima čovjeka (5).

Uzročnici malarije

Uzročnici malarije su protozoe iz roda *Plasmodium*. Iako su četiri vrste plazmodija koji uzrokuju malariju u čovjeka morfološki i biološki različite, osnove njihovog razvojnog ciklusa su jednake. Zajedničko obilježje svih vrsta je izmjena spolne (seksualne) i nespodne (aseksualne) faze u životnom ciklusu (slike 4 i 5). Nespodni ciklus svog složenog razvoja plazmodiji prolaze u stanicama jetre (egzoeritocitna faza) i crvenim krvnim tjelešcima (eritocitna faza), dok spolni ciklus završavaju u različitim vrstama komaraca roda *Anopheles*. Bolest se



Slika 4. Razvojni ciklus plazmodija (1)

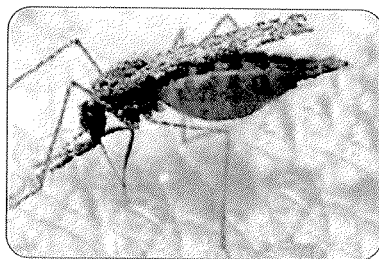


Slika 5. Razvojni oblici plazmodija

s komarca na čovjeka (i obrnuto) prenosi ubodom ženke komarca (slika 6). Svi uzročnici malarije razaraju crvena krvna tjelešca, jer se za vrijeme razvoja u eritrocitima hrane hemoglobinom, pri čemu stvaraju sitna zrnca crno-zlatnog pigmenta (6).

Simptomi malarije i tijek bolesti

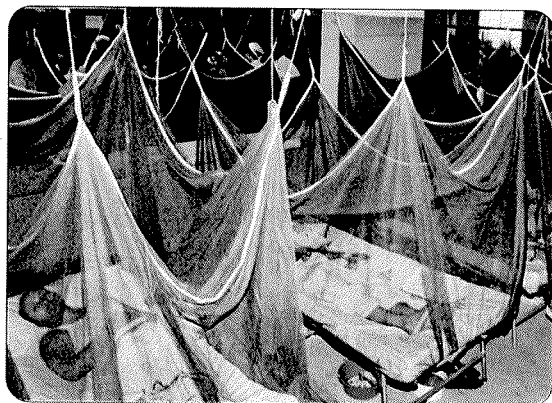
Ovisno o vrsti plazmodija i vremenu inkubacije, prvi simptomi malarije mogu se pojaviti 7–14 dana ili čak i 8–10 mjeseci nakon infekcije. Ti simptomi u prvih nekoliko dana ne izgledaju drugačije od simptoma nekih drugih bolesti uzrokovanih bakterijama, virusima ili parazitima, a uključuju povišenu tjelesnu temperaturu, glavobolju, umor, pojačano znojenje i povraćanje. Mogu se javiti i nešto drugačiji simptomi kao suhi kašalj, bolovi u mišićima, povećanje jetre ili čak disfunkcija živčanog sustava i gubitak svijesti. U pravilu malarija prolazi spontano, no ponekad može doći do komplikacija: lakšeg oštećenja bubrega zbog nakupljanja imunosnih kompleksa na membranama glomerula, teškog oštećenja bubrega s hemoglobinurijom (crnomokraćna groznica) ili do embolije kapilara u nadbubrežnoj žlijezdi. Moguća su i oštećenja mozga, komatozna stanja i smrtni ishod (5).



Slika 6. Malarični komarac iz roda *Anopheles* (1)

ANTIMALARIJSKI LIJEKOVI

Kao što je već navedeno, malarija se prenosi s komarca na čovjeka i s čovjeka na komarca, ubodom komarca. Najbolji način borbe protiv malarije je sprječavanje uboda insekata. To se može postići izbjegavanjem malaričnih područja, nošenjem duge odjeće, uporabom sredstava za odbijanje insekata te primjenom mreža za krevete impregniranih insekticidima (slika 7). Zaraza se može prenijeti i transfuzijom, kongenitalno ili slučajno putem igle, a rijetko se prenosi sa zaraženog na zdravog pojedinca (7).



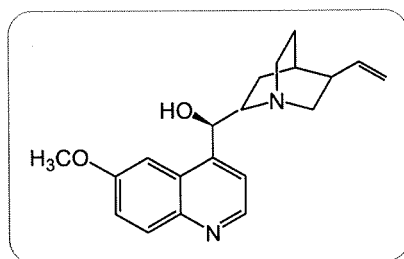
Slika 7. Mreže za krevet impregnirane insekticidom

Terapija malarije provodi se lijekovima antimalaricima koji su se razvili iz kinina. Prema glavnom učinku antimalarike dijelimo na tkivne shizontocide, hipnozoitocide, krvne shizontocide, sporontocide i gametocide. Prema strukturi dijelimo ih na:

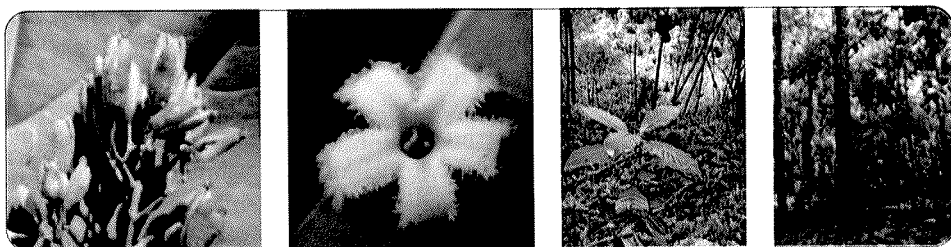
- 4-supstituirane kinoline (kinin, klorokin, meflokin),
- 8-supstituirane kinoline (primakin),
- bigvanide (progvanil),
- diaminopirimidine (pirimetamin),
- sulfonamide (sulfadiazin, sulfadoksin),
- sulfone (dapson).

Kinin

Kinin je alkaloid kinolinske i kinuklidinske strukture (slika 8). Izolira se iz kore kininova, južnoameričke biljke iz roda *Chincona*, porodice *Rubiaceae* (slika 9). Djeluje prije svega kao krvni shizontocid, ali i kao gametocid na *P. vivax* i *P. malariae*. Danas je gotovo istisnut djelotvornijim i manje toksičnim ljekovitim tvarima. Jedino se još upotrebljava u slučajevima rezistencije *P. falciparum* na klorokin, u kombinaciji s pirimetaminom ili nekim sulfonamidom ili tetraciklinom (8). Osim kurativno, kinin se upotrebljava i preventivno – prije, za vrijeme i nekoliko tjedana nakon boravka u područjima u kojima malaria nije iskorijenjena. Kinin sprječava sintezu nukleinskih kiselina shizonta, nespolne generacije plazmodija (5). Osim toga kinin je antipiretik, amarum, uterotonik i abortiv. Kao amarum služi za pripremu nekih bezalkoholnih pića. Dugotrajna primjena kinina u punim terapijskim dozama može uzrokovati cinkonizam, koji karakteriziraju glavobolja, mučnina, bol u abdomenu, crvenilo kože, poremećaj vida i sljepoća. Velike doze kinina za vrijeme trudnoće mogu izazvati pobačaj ili kongenitalne malformacije. U terapijskim dozama rizik od teratogenog učinka je malen. Pojedinačna terapijska doza kinina kao antimalarika je 0,25 g, a najveća dnevna doza 1,5 g (9).



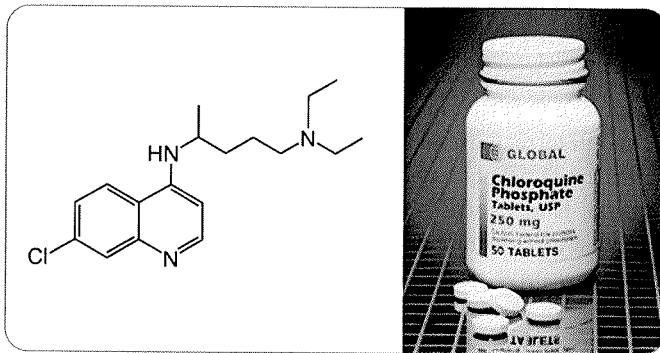
Slika 8. Kinin



Slika 9. Kininovac (*Chincona pubescens* Vahl., *Rubiaceae*): cvat, cvijet, list i stablo (10)

Klorokin

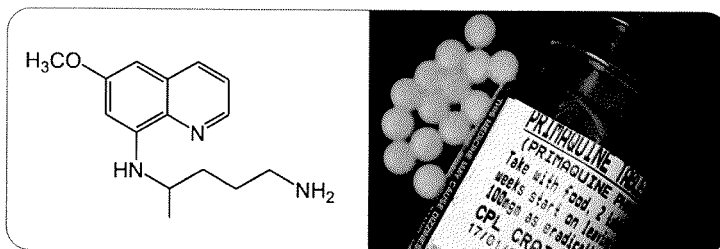
Klorokin je najsnažniji krvni shizontocid i najviše upotrebljavani lijek za sprječavanje i liječenje malarije. Ako se ne razvije rezistencija, klorokin je prvi lijek izbora u terapiji malarije. Mehanizam djelovanja nije u potpunosti objašnjen. Pretpostavlja se da inhibira sintezu DNA i RNA u stanicama sisavaca i protozoa ili da stvara komplekse s DNA te tako sprječava replikaciju i transkripciju. Povišuje pH u lizosomima i akumulira toksične metabolite. Terapijske doze su 1,5 g tijekom 48 h, a profilaktičke doze 0,3 g tjedno. Nuspojave obuhvaćaju gastrointestinalne smetnje, glavobolju i iritaciju kože (8).



Slika 10. Klorokin

Primakin

Primakin je sintetski derivat 8-aminokinolina (slika 11), optički aktivan spoj s jednim kiralnim ugljikovim atomom. Najjače antimalarijsko djelovanje ima racemična smjesa. Primakin je oficinalan u mnogim farmakopejama, najčešće kao fosfat ili difosfat.



Slika 11. Primakin

Primakin je aktivan protiv hipnozoita i sekundarnih tkivnih shizonta *P. vivax* i *P. ovale* te se primjenjuje pri radikalnom liječenju infekcija uzrokovanih tim parazitima. Vrlo je djelotvoran i protiv primarnih egzoeritocitnih faza *P. falciparum* kao i prema gametocitima svih uzročnika malarije. Na krvne shizonte djeluje tek u toksičnim dozama. Sprječava

pojavu recidiva infekcije protozoama *P. vivax* i *P. ovale*, a zbog gametocidnog djelovanja sprječava širenje svih vrsta malarije. U liječenju se kombinira s klorokinom koji je krvni shizontocid (8).

Mehanizam djelovanja primakina nije u potpunosti razjašnjen. Pretpostavlja se da stvara oksidacijske oblike ili da interferira u transportu elektrona unutar parazita (1). Postoje i pretpostavke prema kojima primakin razara mitohondrije parazita ili se veže za nativnu DNA parazita. Strukturne promjene koje iz toga proizlaze dovode do značajnih poremećaja u metaboličkim procesima zbog čega se inhibira razvoj gametocita i egzoeritrocitnih oblika. Neki gametociti potpuno se unište, a neki gube sposobnost sazrijevanja i diobe unutar komarca. Eliminacijom tkivne (egzoeritrocitne) infekcije, primakin sprječava razvoj krvnih (eritrocitnih) oblika odgovornih za pojavu recidiva kod *P. vivax* malarije (11).

Primakin se dobro apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Nakon peroralne primjene, maksimalne koncentracije u plazmi postižu se tijekom 13 sata. Poluvrijeme života u plazmi kod zdravog odraslog čovjeka iznosi oko 6 sati. U usporedbi s ostalim antimalaricima, primakin dospjeva u tkiva u relativno niskim koncentracijama. Najviše koncentracije postiže u jetri, plućima, mozgu, srcu i skeletnim mišićima. Brzo se metabolizira u derivate karboksilne kiseline, a zatim do daljnjih metabolita koji posjeduju varijabilnu aktivnost. Poznata su dva metabolička puta. Jedan vodi do stvaranja 5-hidroksiprimakina i 5-hidroksidemetilprimakina. Oba metabolita imaju antimalarijsko djelovanje, ali uzrokuju stvaranje methemoglobina. Drugim metaboličkim putem nastaju *N*-acetilprimakin i de-zamino-karboksilna kiselina (glavni, inaktivni metabolit). Oko 1% primakina izlučuje se urinom nepromijenjeno (12).

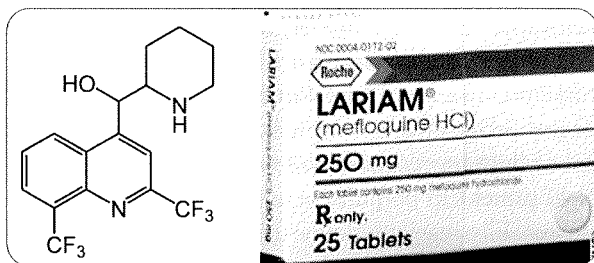
Primakin može uzrokovati anoreksiju, mučninu, povraćanje, bol u abdomenu i grčeve. Ti simptomi su relativno rijetki za dnevne doze do 0,25 mg kg⁻¹ (odnosno 15 mg primakin baze kod odraslog čovjeka). Želučana intolerancija može se izbjeći ako se lijek uzima zajedno s hranom. Primakin također može uzrokovati slabost, anemiju, methemoglobinemiju, leukopeniju, supresiju mijeloidne aktivnosti, a zabilježena je i pojava hipertenzije i aritmije, glavobolje, poremećaja vida, pruritusa, depresije i konfuzije. Hemolitičke nuspojave češće su u osoba s deficijencijom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (12).

Primakin je kontraindiciran u trudnoći i u djece mlađe od 4 godine zbog rizika od hemolize. Lijek je također kontraindiciran u osoba s granulocitopenijom, reumatoidnim artritisom i sistemskim eritemskim lupusom. Ne smije se upotrebljavati s lijekovima koji uzrokuju hemolitičke poremećaje i depresiju koštane srži (13).

Meflokin

Meflokin također pripada skupini krvnih shizontocida. To je jedini antimalarik koji je učinkovit protiv multirezistentnih sojeva *P. falciparum*. Stvara komplekse s produktima metabolizma hemoglobina koji se akumuliraju u protozoima i uzrokuju oštećenje membrane. Rezistencija na meflokin razvija se samo djelomično. Terapijske doze su 1–1,5 g, a profilaktičke 0,25 g tjedno. Nuspojave obuhvaćaju gastrointestinalne smetnje i poremećaje u

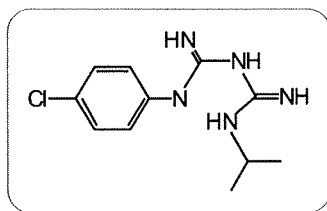
središnjem živčanom sustavu. Meflokin je kontraindiciran u trudnoći te u pacijenata s epilepsijom ili jako oštećenom jetrom i bubrezima (14,15).



Slika 12. Meflokin

Progvanil (klogvanid)

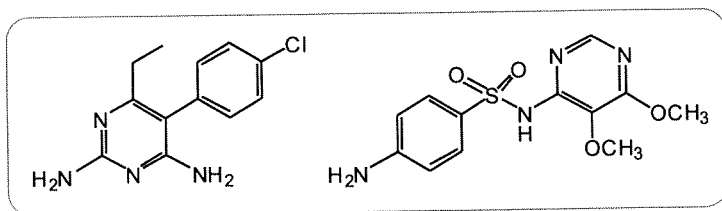
Progvanil je derivat bigvanida. Sam progvanil nema terapijsko djelovanje, aktivan je tek njegov triazinski metabolit ciklogvanil. Taj metabolit selektivno inhibira dihidrofolat reduktazu plazmodija te sprječava redukciju dihidrofolne u tetrahidrofolnu kiselinu, što ima za posljedicu inhibiciju sinteze DNA. Ima znatno djelovanje na primarne tkivne stadije *P. falciparum* te se u kombinaciji s klorokinom može upotrebljavati kao profilaktik. Progvanil djeluje i na krvne shizonte, ali mnogo sporije od klorokina i kinina pa se ne primjenjuje u terapijske svrhe. Djeluje i na gametocite, ali ne izravno. Prenesen gametocitima s čovjeka na komarca, sprječava razvoj nametnika u komarcu i tako ga čini neinfektivnim (sporontocidno djelovanje). Progvanil je najmanje toksičan antimalarik i tek u velikim dozama uzrokuje probavne poremećaje. Alergijske reakcije su rijetke (8).



Slika 13. Progvanil

Pirimetamin

Najvažniji lijekovi iz skupine antagonista folne kiseline su pirimetamin i sulfadoksin (slika 14). Pirimetamin je djelotvorniji protiv tkivnih, a manje djelotvoran protiv krvnih shizonta. Mehanizam djelovanja temelji se na selektivnoj inhibiciji dihidrofolat-6-reduktaze parazita. Uz uobičajene doze pirimetamina, humani enzim ostaje aktivan pa se ne javlja nedostatak folne kiseline. Međutim, nakon velikih doza može se razviti megaloblastična anemija. Česte nuspojave pirimetamina su gastrointestinalna iritacija i neuropatija. Najvažniji nedostatak pirimetamina je brzi razvoj rezistencije. To se može ublažiti istovre-



Slika 14. Pirimetamin i sulfadoksin

menom primjenom sulfadoksina. Uobičajene terapijske doze su 75 mg pirimetamina i 1,5 g sulfadoksina, a profilaktičke doze 25 mg pirimetamina i 500 mg sulfadoksina tjedno (7).

ZAKLJUČAK

Osim ovdje opisanih lijekova u terapiji malarije koriste se i neki drugi lijekovi: amodia-kin, halofantrin, atokvanon, dapson, pamakin, artemizinin i neki antibiotici (tetraciklini, doksiciklin), a neki su lijekovi još u fazi kliničkih ispitivanja (etakin, tafenokin). Iako se većina oblika malarije uspješno liječi postojećim antimalaricima, morbiditet i mortalitet od malarije u stalnom je porastu. To je posljedica sve češćeg razvoja rezistencije parazita na lijekove, ali i porasta rezistencije komaraca na insekticide. Zbog toga su istraživanja na pronalaženju i ispitivanju novih antimalarika i dalje vrlo aktualna.

Malaria and antimalarial drugs

by I. Vuk, Z. Rajić i B. Zorc

S u m m a r y

Among all the parasitic diseases that beset human beings in the tropical parts of the world, malaria is still the major cause of morbidity and mortality. About 2.7 million people die from malaria every year (mainly in Africa). The major forms of human malaria are caused by the parasites *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*. Two additional plasmodium species that infect humans are *Plasmodium ovale* and *Plasmodium malariae*. The disease is transmitted by female mosquitoes.

Several chemical classes of drugs have been in use for the treatment of malaria. The drugs of choice for the radical cure or malaria prevention are chloroquine, primaquine, mefloquine, proguanil and pyrimethamine. Today there is an urgent need to develop new antimalarials as the drugs available to fight the disease are rapidly losing their efficacy.

Literatura - References

1. Malaria Site - All about Malaria, <http://www.malariasite.com>, datum pristupa: 25.09.2007.
2. New Global Fund Combats Malaria, <http://www.thinkbigg.org>, datum pristupa: 3.11.2007.
3. Malaria: A Deadly Disease, <http://www.archive.idrc.ca>, datum pristupa: 3.11.2007.
4. Hrvatski časopis za javno zdravstvo, <http://www.hczj.hr>, datum pristupa: 25.09.2007.
5. B. Richter, Medicinska parazitologija, 5. dopunjeno izdanje, Školska knjiga, Zagreb, 1991, str. 216.
6. B. Karakašević, Mikrobiologija i parazitologija, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1980.
7. H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, P. K. Moore, Lijekovi protiv protozoa. U: Farmakologija, 5. izdanje, Golden marketing - Tehnička knjiga, Zagreb, 2006, str. 672-685.
8. E. Kunec-Vajić, Lijekovi protiv protozoa. U: M. Bulat, J. Geber, Z. Lacković, ur. Medicinska farmakologija, Medicinska naklada, Zagreb, 1999, str. 452-459.
9. B. Zorc, Vježbe iz farmaceutske kemije, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, 1995.
10. http://www.hear.org/starr/hiplants/images/thumbnails/html/cinchona_pubescens.htm, datum pristupa: 01.01.2008
11. Malaria facts, <https://www.cdc.gov/malaria/facts.htm>, datum pristupa: 26.09.2007.
12. Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations, <http://www.inchem.org>, datum pristupa: 25.09.2007.
13. Crusade Against Malaria, <http://www.malaria-ipca.com>, datum pristupa: 25.09.2007.
14. Infomed online, <http://www.infomed.org>, datum pristupa: 2.1.2008.
15. J.E.F. Reynolds, ur., Martindale, The Extra Pharmacopocia, 30th izd., The Pharmaceutical Press, London, 1993.