

ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE MALARIJE

ANTIMALARIAL THERAPY AND PROPHYLAXIS

AVTORJA / AUTHORS:

Katarina Starkl, mag. farm.¹,
doc. dr. Janez Mravljak, mag. farm.²,

¹ Institut »Jožef Stefan«, Jamova cesta 39, 1000 Ljubljana

² Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: janez.mravljak@ffa.uni-lj.si

1 PROBLEMATIKA

Malaria se je razvila v naših primatskih prednikih in se potem prenesla na ljudi, ki so jo s selitvami širili po vsem svetu. Prvi opisi malarije oz. zanjo značilne ponavljajoče se zvišane temperature segajo na Kitajsko v 3. tisočletje pred našim štetjem (1). Do sredine 19. stoletja se je malaria razširila na raven endemije, kar pomeni, da je na območjih z malarijo živelo približno 90 odstotkov svetovnega prebivalstva. Pred drugo svetovno vojno je bila malaria zaradi odkritja načina prenosa okužbe, nadzora komarjev in širšega dostopa do zdravljenja izkoreninjena iz večjega dela Zahodne Evrope (2). Kljub napredku pri omejevanju bolezni je še danes svetovni zdravstveni problem (3). Leta 2010 je bilo po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije 216

POVZETEK

Kljub temu da je bilo veliko truda vloženega v izkoreninjenje malarije, ostaja svetovni zdravstveni problem, predvsem v državah tretjega sveta. Malarijo povzroča parazitska pražival iz rodu *Plasmodium*, prenaša pa se s pikom okuženega komarja iz rodu *Anopheles*. Do danes je bilo razvitih veliko antimalarikov, vendar je vsak od njih zaradi odpornosti na nekaterih geografskih območjih neučinkovit. S problemom malarije se spoprijemajo tudi turisti, ki se odpravljajo na območja, kjer se pojavlja malaria. Kemoprofilaksa je še vedno edini način preventive, saj učinkovitega cepiva proti malariji še ni.

KLJUČNE BESEDE:

malaria, antimalarik, oksidativni stres

POVZETEK

Even though there has been a lot of effort put into elimination of malaria, it still remains a world health issue, especially in the third world countries. Malaria is caused by parasites protozoa of the genus *Plasmodium* and is transmitted by the bite of infected mosquito of the genus *Anopheles*. Many antimalarials have been found to treat malaria but all of them eventually have lost their efficacy in particular geographic regions due to resistance. Tourists visiting areas with malaria are also facing the risk of infection. Chemoprophylaxis is still the only prevention since there is no vaccine against malaria yet.

KEY WORDS:

malaria, antimalarial, oxidative stress

milijonov primerov okužb z malarijo (81 % v afriški regiji) in 655 tisoč smrtnih žrtev (91 % v afriški regiji). Glavne žrtve so otroci, mlajši od petih let (86 %). Incidenca malarije se je od leta 2000 znižala za 17 %, smrtnost zaradi nje pa za 26 % (4). Svetovni cilj v boju z malarijo do konca leta 2015 je 75-odstotno znižanje incidence v primerjavi z letom 2000 in popolno izničenje števila smrtnih žrtev (4). Leta 2012 je bila približno polovica držav, kjer se malaria še pojavlja, na dobri poti, da bi dosegla ta cilj (5). Glavna ovira pri boju z malarijo je prilagodljivost plazmodija, ki hitro razvije odpornost na protiparazitne učinkovine (6).

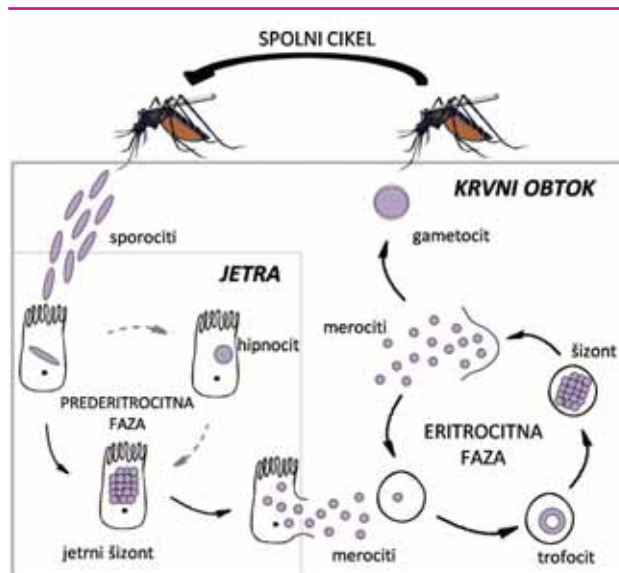


Zaradi nezanimanja farmacevtske industrije so večino dosedanjih antimalarikov (klorokin, meflokin, primakin, halo-fantrin) razvili vladni in vojaški raziskovalni programi, nekatere so odkrili pri naključnem iskanju učinkovitosti naravnih produktov (artemisinin), ali pa so antimalarijsko aktivnost odkrili kot novo indikacijo pri že registriranih zdravilih (atovakon, tetraciklini, sulfonamidi) (7). Zadnje čase so se v iskanje novih antimalarikov aktivno vključile nekatere organizacije, najpomembnejša med njimi je *Medicines for malaria venture*, in farmacevtska podjetja, kar spodbuja razvoj novih antimalarikov. Idealno novo zdravilo proti malariji bi bilo varno, odporno proti multirezistentnim sevom, primerno za otroke in nosečnice, zaradi boljše vodljivosti pacientov pa učinkovito v čim manj odmerkih in stalo bi manj kot 1 dolar na zdravljenje, da bi bilo tudi cenovno dostopno ljudem na najbolj ogroženih območjih (8).

2 POTEK OKUŽBE

2.1 RAZVOJNI KROG PLAZMODIJA

Razvojni krog plazmodija (**Slika 1**) je sestavljen iz spolnega cikla, ki poteka v samici komarja vrste *Anopheles*, in nespolnega cikla, ki poteka v ljudeh. Življenjski krogi različnih plazmodijevih vrst so si podobni. S pikom okuženega komarja se v krvni obtok sprostijo sporociti. V pol ure izginejo iz obtoka in vstopijo v jetrne celice, kjer poteče prederitrocitna faza razvoja. Po inkubacijski dobi (od 10 do 14 dni) se jetrne celice razpočijo, merociti se sprostijo nazaj v krvni obtok, kjer okužijo rdeče krvničke in tvorijo parazite, imenovane trofociti. Trofociti se pospešeno množijo v rdečih krvničkih, kar zajema eritrocitno fazo razvoja, ki je odgovorna za klinične znake malarije. Po mitotski delitvi trofocitnega jedra nastane šizont, ki se naprej množi, da nastanejo številni merociti. Ko se eritrocit razpoči, se merociti sprostijo v krvni obtok, kjer lahko okužijo nove eritrocite, in tako se ponovi eritrocitna faza. Iz nekaterih merocitov se razvijejo moški in ženski gametociti, ki okužijo komarja; s tem se plazmodijev razvojni krog sklene, malarija pa širi. Sporociti nekaterih plazmodijevih vrst (*P. vivax* in *P. ovale*) lahko v hepatocitih tvorijo spečo obliko parazita (hipnocit), ki povzroča ponovne izbruhe še leta po prvotni okužbi (9).



Slika 1: Razvojni krog plazmodija (10)

Figure 1: The life cycle of *Plasmodium* parasite (10).

2.2 OBLIKE MALARIJE

Malarijo pri človeku povzročajo štiri vrste plazmodija, in sicer *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* (9). Malarija, ki jo povzroča *P. falciparum*, je najbolj smrtonosna in prevladuje v Afriki. Malarija *P. vivax* je manj nevarna, a bolj razširjena. Ostali dve vrsti sta redki (5).

Simptomi malarije so zvišana telesna temperatura, mrzlica, glavobol, čezmerno potenje, vrtoglavica, slabost, ponavljajoče se bruhanje, splošne konvulzije in v hudih oblikah tudi koma (9, 11). Pojavijo se od 7 do 9 dni po okužbi. Najnevarnejša okužba je okužba s *P. falciparum* (9), ki povzroči visoko stopnjo parazitemije, težko anemijo, cerebralno malarijo, celo odpoved ledvic, pljučni edem in smrt. Vzrok za večjo patogenost *P. falciparum* je njegova sposobnost okužbe rdečih krvničk vseh starosti, kar povzroči velik porast parazitaze in hudo anemijo. Ostale vrste lahko okužijo le nezrele eritrocite (retikulocite) ali stare eritrocite, ki jim membrana začne slabeti in so tik pred iztekom 120-dnevnega življenjskega obdobja. Ti eritrociti skupaj predstavljajo le manjši delež vseh rdečih krvničk. *P. falciparum* povzroči tudi zlepljenje okuženih eritrocitov in prilepljanje teh skupkov na endotelijske celice malih žil, kar ustavi pretok krvi. Poleg tega sproži tudi škodljiv čezmeren imunski odziv. *P. vivax*, *P. ovale* in *P. malariae* povzročajo nizko stopnjo parazitemije, blago anemijo, redko tudi razpočenje vranice in nefrotski sindrom (12).

Za malarijo značilni ponavljajoči se izbruhi zvišane telesne temperature so rezultat sočasnega razpočenja eritrocitov, iz katerih se sprostijo meroцити. Ponovni izbruhi bolezni se pojavljajo pri tistih oblikah plazmodija, ki imajo izven-eritrocitni cikel, saj lahko speča oblika parazita v jetrih po nekaj tednih ali mesecih povzroči ponovno okužbo. *P. falciparum* ne povzroča ponovnih izbruhov, njegov eritrocitni cikel pa traja 48 ur, zato povzroča t. i. maligno terciarno malarijo; *terciarno* zato, ker se zvišana telesna temperatura ponovi vsak tretji dan, ter *maligno*, ker je najnevarnejša oblika malarije in lahko smrtna. *P. vivax* povzroča benigno terciarno malarijo; *benigno*, ker je milejša oblika in redko smrtna. Ponovni izbruhi bolezni se lahko pojavijo še leta po prvotni okužbi, tako kot tudi po okužbi s *P. ovale*. Slednji povzroča redko obliko terciarne malarije. *P. malariae* ima 72-urni cikel in povzroča kvartarno malarijo, brez ponovnih izbruhov (9).

3 REGISTRIRANI ANTIMALARIKI

Klorokin je zdravilo prvega izbora za zdravljenje malarije, ki jo povzroča *P. vivax*. V območjih, kjer se je pojavila odpornost na klorokin, se ta oblika malarije zdravi z artemisinin-skim kombiniranim zdravljenjem (ACT – angl. *artemisinin combination therapy*), v katerem je poleg artemisinina ali njegovega derivata še antimalarik z drugim mehanizmom delovanja. Od leta 2001 je ACT tudi zdravilo prvega izbora za zdravljenje nezapletene malarije, ki jo povzroča *P. falciparum*. Najpogostejši kombinaciji ACT-ja sta artesunat-meflokin, ki je manj učinkovit v območjih z rezistenco na meflokin, in artemeter-lumefantrin (6).

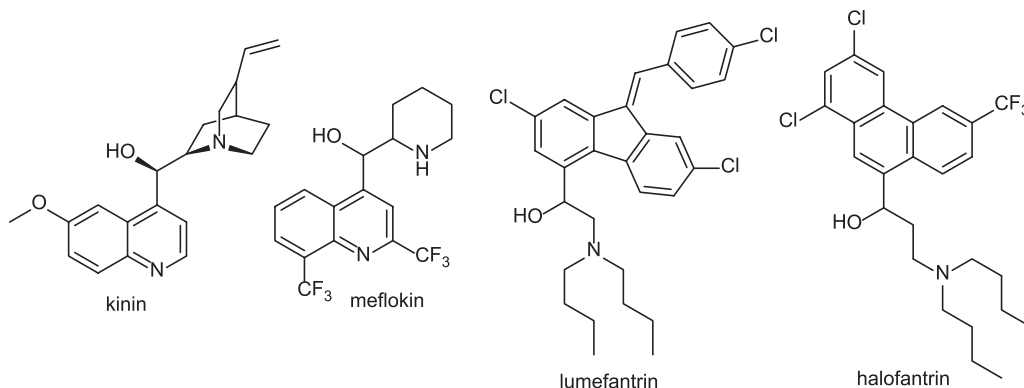
3.1 KINOLINI

Plazmodij sintetizira proteine iz aminokislin, ki jih pridobi z razgradnjo gostiteljevega hemoglobina v parazitovi prehrambni vakuoli. Pri tem se sprostijo hem, ki bi v parazitu lahko sprožil oksidativni stres, saj ga zaradi odsotnosti encima hem oksigenaze ne more razgraditi po enakem principu kot vretenčarji. V parazitu se je zato razvila alternativna pot razstrupljanja hema, ki vodi do nastanka kristalov, imenovanih hemozoin (malarijski pigment). Kinolini povzročijo smrt parazita, tako da preprečijo kristalizacijo hema v hemozoin (7).

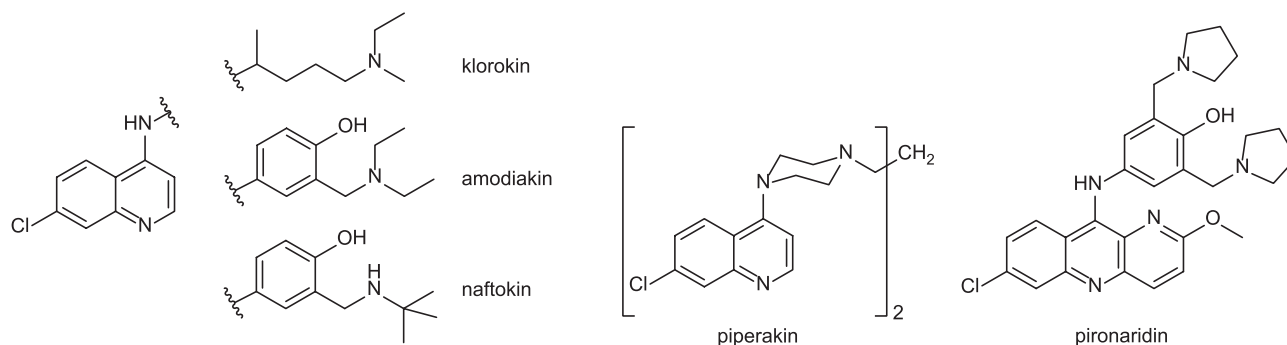
Med kinolini z delovanjem na proces razstrupljanja hema sta dve strukturno različni skupini: aminoalkoholi (kinin, meflokin, halofantrin, lumefantrin) (Slika 2) in 4-aminokinolini (klorokin, amodiakin, piperakin, naftokin, pironaridin) (Slika 3). Kinin, prvi znani antimalarik, so začeli uporabljati v 17. stoletju (13). V tridesetih letih 20. stoletja ga je zamenjal klorokin, ki je najpomembnejši in najpogostejše uporabljeni antimalarik do danes (14). S širitvijo odpornosti na klorokin se je začel pospešen razvoj novih aminokinolinov in aminoalkoholov, npr. meflokin, amodiakin, halofantrin. Danes je odpornost na posamezne kinoline zelo razširjena (7). 8-Aminokinolini (Slika 4), med njimi je najpomembnejši primakin, delujejo na izven-eritrocitne oblike plazmodija (gametociti *P. falciparum*, hipnociiti *P. vivax*) (7).

3.2 ARTEMISININ IN NJEGOVI DERIVATI

V kitajski tradicionalni medicini se enoletni pelin (*Artemisia annua*) uporablja že več kot dve tisočletji, sprva za zdravljenje hemoroidov, od 16. stoletja dalje pa tudi kot antipiretik. V sedemdesetih letih 20. stoletja so odkrili njegovo antimalarijsko aktivnost. Za delovanje je odgovoren arte-

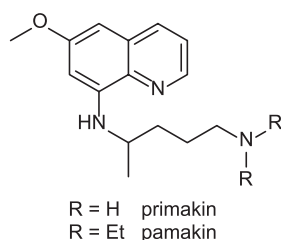


Slika 2: Strukture aminoalkoholov: kinin, meflokin, lumefantrin in halofantrin
Figure 2: Structures of aminoalcohols: quinine, mefloquine, lumefantrine and halofantrine.



Slika 3: Strukture 4-aminokinolinov: klorokin, amodiakin, naftokin, piperakin in pironaridin

Figure 3: Structures of 4-aminoquinolines: chloroquine, amodiaquine, naphthoquine, piperazine and pyronaridine.



Slika 4: Strukturi 8-aminokinolinov: primakin in pamakin

Figure 4: Structures of 8-aminoquinolines: primaquine and pamaquine.

misinin z endoperoksidno skupino, ki po bioaktivaciji z železovimi ioni (Fe^{2+}) tvori ogljikove radikale. Drugače kot druge oksidativne učinkovine, ki povzročajo neselektivne poškodbe v celicah, naj bi artemisinini radikali delovali bolj specifično. Raziskovalci predvidevajo, da naj bi alkilirali proteine, ne pa tudi DNA (7).

Slaba topnost artemisinina tako v hidrofilnih kot v fiziološko sprejemljivih lipofilnih topilih je omogočala le peroralno aplikacijo, ki je sicer praktična, vendar pogosto ni izvedljiva pri bolnikih s hudo obliko malarije. To je spodbudilo razvoj polsinteznih derivatov, ki se lahko dajejo peroralno, parenteralno ali rektalno. Najpomembnejši med njimi so lipofilni (artemeter, arteeter) in hidrofilni (artesunat in artelinska kislina) derivati ter dihidroartemisinin, ki je tudi razgradni produkt prej omenjenih derivatov (Slika 5) (15). V primerjavi z artemisininom imata artemeter in arteeter močnejšo antimalarijsko aktivnost in boljše farmakokinetične lastnosti. Artemeter je najširše uporabljen derivat v zdravljenju, in sicer v obliki intramuskularnih injekcij ali kot kombinacija z lumefantrinom. Artesunat in artelinska kislina se uporabljata intravensko pri bolnikih s hujšimi oblikami malarije. Artesunat je navadno kombiniran z meflokinom ali amodiakinom. Artelinska kislina ima med vsemi derivati najboljši farmakokinetični profil (najdaljši razpolovni čas in dosega največje

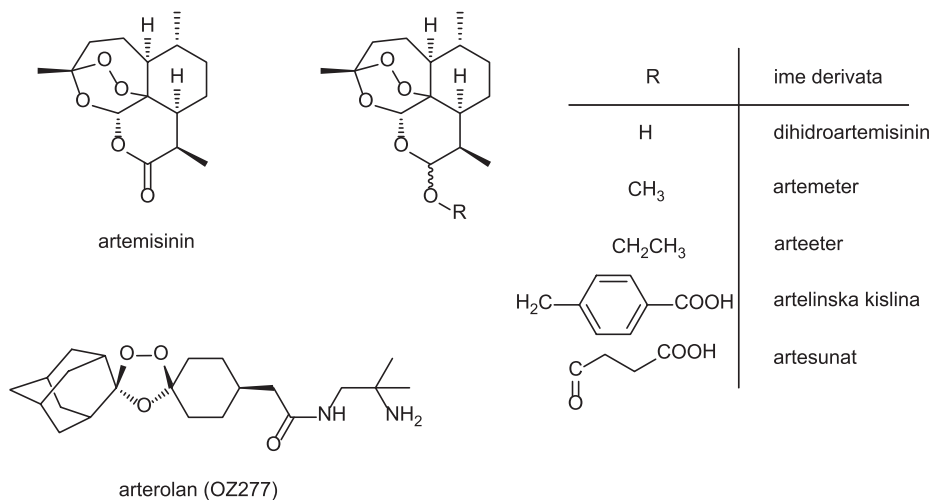
plazemske koncentracije) (16). Nizka kupna moč ljudi na malarijsko najbolj ogroženih območjih je spodbudila razvoj antimalarijskih sinteznih peroksidov z enostavnejšo strukturo, saj je njihovo pridobivanje občutno cenejše od izolacije artemisinina iz naravnih virov. Kombinacija arterolana in piperakina je uspešno sklenila tretjo fazo kliničnih raziskav, tako da je prva kombinacija s sinteznim peroksidom. Leta 2012 je bila odobrena v Indiji (17).

3.3 ZAVIRALCI SINTEZE FOLATA

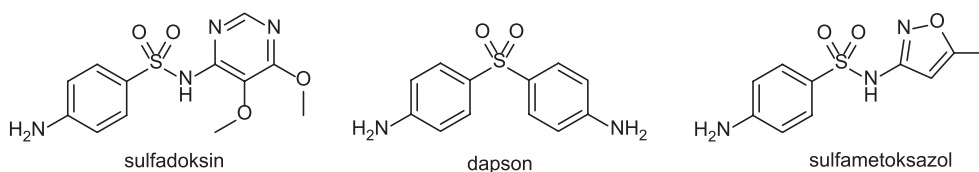
V nasprotju s človekom so plazmodij in ostali mikroorganizmi sposobni *de novo* sinteze folatnih kofaktorjev, ki sodelujejo v procesih prenosa enot C1. Sintezo tetrahidrofolata prek dihidropteroata in dihidrofolata katalizirajo za parazite specifični encimi, med drugim tudi dihidropteroat sintetaza (DHPS) in dihidrofolat reduktaza (DHFR), ki sta že uveljavljeni antibakterijski in antimalarijski tarči. Za dosego sinergističnega delovanja in manjše možnosti pojava odpornosti se pri zdravljenju malarije uporablja kombinacija zaviralca DHPS (sulfadoksin, dapson) (Slika 6) z zaviralcem DHFR (pirimetamin, progvanil in klorprogvanil) (Slika 7). Najpogostejša je kombinacija sulfadoksina in pirimetamina, vendar pa je odpornost vedno pogostejša (18). V tretji fazi kliničnih raziskav je tudi kombinacija sulfametoksazola in trimetoprima, ki naj bi bila preventivna zaščita (17).

3.4 INHIBICIJA TRANSPORTA ELEKTRONOV

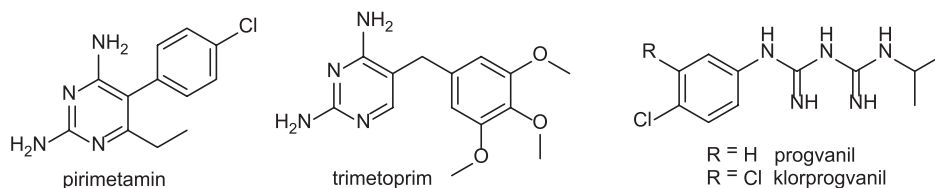
Atovakon (Slika 8) je eden prvih antimalarikov, ki so bili razviti z racionalnim načrtovanjem zdravil (19). Po strukturi je analog koencima Q v dihalni verigi in poleg izgube mito-



Slika 5: Strukture artemisinina, njegovih derivatov in arterolana
Figure 5: Structures of artemisinin, artemisinin derivatives and arterolane.



Slika 6: Strukture zaviralcev dihidropteroat sintetaze
Figure 6: Structures of dihydropteroate synthetase inhibitors.

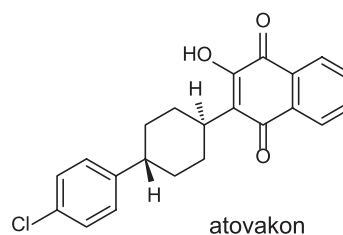


Slika 7: Strukture zaviralcev dihidrofolat reduktaze
Figure 7: Structures of dihydrofolate reductase inhibitors.

hondrijskega membranskega potenciala zavira tudi biosintezo pirimidina. Zaradi hitrega pojava odpornosti na atovakon ga je treba kombinirati z drugimi antimalariki (20).

3.5 TARČE ANTIBIOTIKOV V PLAZMODIJU

Tudi nekateri antibiotiki imajo antimalarijsko delovanje. Tetraciklini (doksiciklin, tetraciklin), ki se uporabljajo samostojno za preventivno zdravljenje malarije, se pri zdravljenju kombinirajo z drugim hitreje delujočim antimalarikom. Rifampicin in makrolidi (azitromicin, klindamicin) pa so trenutno še v kombinacijah z drugimi antimalariki v procesu kliničnih preskušanj (21). Pri bakterijah omenjeni antibiotiki zavirajo sintezo proteinov v ribosomih – rifampicin prepreči njihovo transkripcijo, makrolidi in tetraciklini pa njihovo translacijo (13). Pri plazmodiju prav tako zavirajo sintezo pro-



Slika 8: Struktura atovakona
Figure 8: Structure of atovaquone.

teinov, molekulske tarče pa so še predmet raziskovanja, saj so plazmodijske ribosomske komponente, ki so podobne bakterijskim, v apikoplastu in mitohondriju (22).

4 ANTIMALARIKI V KLINIČNIH RAZISKAVAH

Metilensko modro (**Slika 9**) je bila prva sintezna spojina, ki se je začela uporabljati v zdravljenju. Dandanes jo še vedno uporabljamo za zdravljenje methemoglobinemije. Do odkritja klorokina se je metilensko modro uporabljalo tudi v antimalarijskem zdravljenju. Po odkritju klorokina je njegova uporaba pri zdravljenju malarije povsem zamrla, verjetno tudi zaradi neškodljivega, a motečega stranskega učinka – zelenega oz. modrega seča in modrikastih beločnic. Metilensko modro doseže antimalarijsko delovanje s kompetitivno inhibicijo parazitove glutation reduktaze, kar povzroči oksidativni stres (23). V drugi fazi kliničnih raziskav so pokazali, da ima kombinacija metilensko modrega z artesunatom učinkovito gametocidno delovanje (24). Kombinacije metilensko modrega s kinolini ali artemisinini so tako še predmet kliničnih raziskav (25).

Velik uspeh med potencialnimi novimi antimalariki so spiroindoloni, ki so v samo petih letih prešli od odkritja do kliničnih raziskav. Antimalarijsko delovanje dosežejo z znižanjem sinteze proteinov. Najobetavnejši kandidat, NITD609 (**Slika 9**), je trenutno v drugi fazi kliničnih raziskav (17).

Sevuparin je heparinski derivat z manjšo antikoagulacijsko aktivnostjo, ki preprečuje zlepljenje eritrocitov in s tem hudo obliko malarije (26). Trenutno je kombinacija sevuparin-ato-

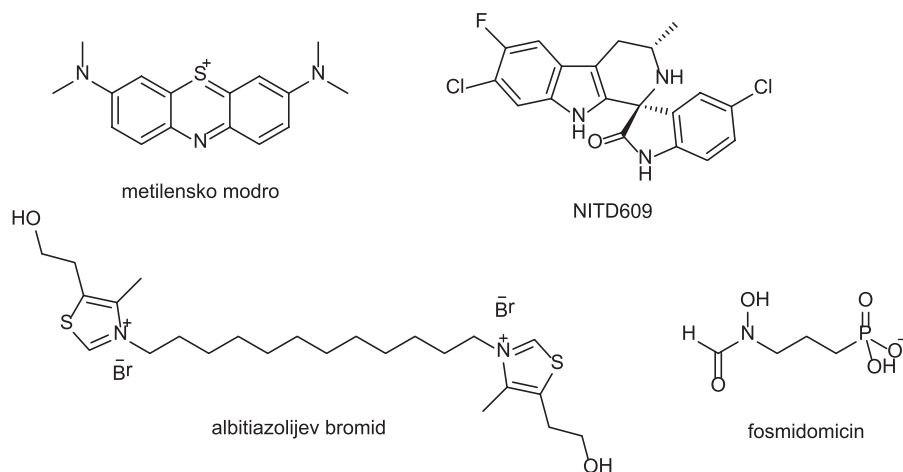
vakon-progvanil v drugi fazi kliničnih raziskav (clinicaltrials.gov: NCT01442168).

Albitiazolijev bromid (SAR97276) (**Slika 9**) je bistiazolna sol, ki je mimetik holina in zavira plazmodijevo *de novo* biosintezo fosfatidilholina na več stopnjah. Albitiazolijev bromid je v obliki intramuskularnih injekcij v drugi fazi kliničnih raziskav (27).

Fosmidomicin (**Slika 9**) je encimski zaviralec v od mevalonata neodvisni izoprenoidni biosintezi v apikoplastu (28). Kombinacija fosmidomicina s klindamicinom je prav tako v drugi fazi kliničnih raziskav (29).

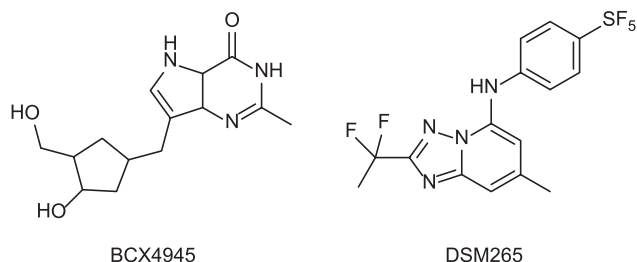
5 POTENCIALNE NOVE TARČE V PLAZMODIJEVIH METABOLNIH POTEH

V plazmodijevih metabolnih procesih je udeleženih veliko encimov in njihovih substratov, prenašalcev, receptorjev, ostalih proteinov in lipidov, ki so možne tarče za nove antimalarijske učinkovine. Razvoj učinkovine, ki deluje na drugo tarčo v metabolni poti, za katero že imamo antimalarik, lahko s kombiniranim zdravljenjem povzroči sinergistično delovanje in počasnejši razvoj odpornosti. Za iskanje novih antimalarikov so primernejše tarče, ki niso homologne s pripadajočimi človeškimi, saj omogočajo boljše selektivnost.



Slika 9: Strukture antimalarijskih učinkovin, ki so v kliničnih raziskavah

Figure 9: Structures of the antimalarial agents that are in clinical trials.



Slika 10: Strukturi antimalarijskih učinkovin, ki sta v predkliničnih raziskavah

Figure 10: Structures of the antimalarial agents that are in preclinical trials.

Kljub temu da se v zdravljenju že vrsto let uporabljajo anti-malariki, ki zavirajo razstrupljanje hemoglobina, ponuja proces razgradnje hemoglobina še več drugih potencialnih tarč. Zaviranje peptidaz, ki razgrajujejo globinske verige do aminokislin, iz katerih potem parazit sintetizira svoje proteine, povzroči smrt parazita (30).

Potencialne nove tarče je mogoče iskati v biosintezni poteh dušikovih spojin. Predklinične raziskave je uspešno sklenil imunicilin (BCX4945) (**Slika 10**), ki inhibira parazitovo sintezo purinskih baz in posledično onemogoča nastanek kofaktorjev, nukleotidov in nukleinskih kislin (31). Tudi triazolopirimidinski derivat DSM265 (**Slika 10**), encimski zaviralec v *de novo* pirimidinski biosintezi, je v fazi predkliničnih raziskav. Parazit je za inhibicijo te poti posebej občutljiv, saj za razliko od ostalih organizmov nima alternativne poti za pridobivanje pirimidinskih nukleozidov (32).

Proteinske kinaze so zadnje čase glavna tarča pri iskanju novih učinkovin. Za več kot 10 različnih plazmodijevih proteinskih kinaz so pokazali, da so bistvene v procesih vseh parazitovih razvojnih stadijev in da z inhibitorji lahko povzročimo smrt parazita (33).

6 PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE

Države z visoko verjetnostjo okužbe so tudi turistično zanimive, saj jih letno obišče približno 125 milijonov turistov, med katerimi se jih z malarijo okuži okrog 10.000. Turisti so izpostavljeni zvečanemu tveganju, saj nimajo razvite naravne odpornosti, pogosto po vrnitvi domov sledi pozna ali celo napačna diagnoza. V nevarnosti so predvsem no-

sečnice, otroci in ostareli. Zaradi širjenja odpornosti sta kemoprofilaksa in zdravljenje vedno bolj otežena (34). Pred odhodom na območje z malarijo je treba preveriti, katera kemoprofilaksa je ustrezna zaradi morebitne prisotnosti odpornosti; na primer z zemljevidom na spletni strani organizacije *Centres for Disease Control and Prevention* (CDC Malaria Map Application, <http://cdc-malaria.ncsa.uiuc.edu/>).

Najcenejša oblika kemoprofilakse je doksiciklin v dnevnem odmerku po 100 mg. Jemati ga je treba začeti dan ali dva pred prihodom na območje z malarijo in nadaljevati z dnevnimi odmerki še 4 tedne po odhodu. Doksiciklina ne smejo jemati otroci, nosečnice in doječe matere. Poleg tega povzroči še fotosenzitivnost, kar je lahko vzrok čezmernim sončnim opeklinam, če je posameznik izpostavljen sončni svetlobi (35).

Druga možnost je meflokin v odmerku po 250 mg enkrat na teden. Jemati ga je treba začeti najmanj en teden pred prihodom na območje z malarijo in nato še 4 tedne po odhodu z okuženega območja. Uporaba meflokina se odsvetuje med dojenjem in nosečnostjo, še posebno v prvem trimesečju. Uporaba meflokina je povezana s pogostimi neželenimi učinki, na primer psihiatrične motnje (nenormalne sanje, nespečnost, tesnoba, depresija), glavoboli, vrtoglavica in slabost (36).

Kemoprofilaksa z najmanj izrazitimi neželenimi učinki, a najvišjo ceno, je kombinacija atovakona (250 mg) in progvanila (100 mg). Odmerki so dnevni, jemati jih je treba začeti dan ali dva pred prihodom in nadaljevati še 7 dni po odhodu z območja z malarijo (37).

Antimalariki, ki se uporabljajo za kemoprofilakso, se v drugačnih režimih odmerjanja uporabljajo tudi za zdravljenje malarije. Če popotnik kljub kemoprofilaksi zboli za malarijo, je potrebno zdravljenje z drugim antimalarikom kot za profilakso, na katerega se na tistem območju še ni razvila odpornost (34).

Malarijo lahko preprečimo tudi na nefarmakološke načine, in sicer z izogibanjem pikom komarjev, predvsem ponoči, ko so komarji najbolj aktivni. Zato je treba nositi obleko iz dovolj debelega materiala, ki pokrije čim večjo površino kože. Kožo, vsaj izpostavljene dele, je treba zaščititi z repelenti (najpogostejše se uporablja DEET, *N,N*-dietil-3-metilbenzamid), ki jih je treba ob potenju nanašati na od 3 do 4 ure. Med spanjem je zaželeno tudi uporaba mrež proti



komarjem in hlapnih insekticidov ali insekticidnih pršil, ki jih pred spanjem razpršimo po sobi (34).

Med popotniki so znane tudi »naravne« metode za preprečevanje pikov komarjev. Prehranski nadomestki, npr. prehrana, bogata s česnom, in povečan vnos vitamina B₁, so pri nekaterih popotnikih bolje sprejeti kot kemoprofilaksa, vendar za omenjeno žal ni nobenega dokaza, da bi bili učinkoviti. Kljub temu da naj bi vitamin B₁ učinkoval kot repelent, so raziskave te trditve zavrnille (38).

7 SKLEP

Odkar se je povečalo zanimanje za razvoj antimalarikov in posledično tudi financiranje, je dogajanje na tem področju zelo zanimivo. Medtem sta se izboljšala tudi poznavanje plazmodijskega genoma in razumevanje mehanizmov delovanja že uveljavljenih antimalarikov. To je olajšalo odkrivanje potencialnih (novih) tarč in učinkovin, ki bi delovale nanje. Trenutno so v predkliničnih in kliničnih raziskavah številne nove strukturno drugačne antimalarijske učinkovine z delovanjem na različne tarče, ki niso le strukturno podobni analogi že poznanih molekul po principu *tudi jaz* (angl. *me too*). To obeta zdravljenju malarije svetlo prihodnost, kar je precej redko mogoče trditi za bolezn, razširjene predvsem v najrevnejših predelih sveta.

8 LITERATURA

1. Cox FEG. *History of Human Parasitology*. Clin Microbiol Rev 2002; 15(4): 595-612.
2. Mendis K, et al. From malaria control to eradication: The WHO perspective. Trop Med Int Health 2009; 14(7): 802-809.
3. Nájera JA, et al. Some Lessons for the Future from the Global Malaria Eradication Programme (1955-1969). PLoS Medicine 2011; 8(1): e1000412.
4. World Malaria Report 2011. World Health Organization, 2011.
5. World Malaria Report 2012. World Health Organization, 2012.
6. Global Report on Antimalarial Drug Efficacy and Drug Resistance: 2000-2010. World Health Organization, 2010.
7. Rosenthal PJ. *Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery*. Humana Press, New Jersey, 2001.
8. Fidock DA, et al. Antimalarial drug discovery: efficacy models for compound screening. Nat Rev Drug Discov 2004; 3(6): 509-520.
9. Rang HP, Dale MM. *Rang and Dale's pharmacology*. 6. izdaja, Elsevier/Churchill Livingstone, Edinburgh, 2008.
10. Hill AVS. Vaccines against malaria. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci: 2011; 366: 2806-2814.
11. Trampuz A, et al. Clinical review: Severe malaria. Crit Care 2003; 7(4): 315 - 323.
12. Kumar V, et al. *Robbins & Cotran pathologic basis of disease*. 8. izdaja, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2010.
13. Foye WO, et al. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008.
14. Bray PG, et al. Quinolines and Artemisinin: Chemistry, Biology and History. Curr Top Microbiol Immunol 2005; 295: 3-38.
15. Golenser J, et al. Current perspectives on the mechanism of action of artemisinins. Int J Parasitol 2006; 36(14): 1427-1441.
16. Opsenica, et al. Antimalarial peroxides. J Serb Chem Soc 2009; 74(11): 1155-1193.
17. Anthony MP, et al. The global pipeline of new medicines for the control and elimination of malaria. Malar J 2012; 11:316.
18. Yuthavong Y, et al. Folate metabolism as a source of molecular targets for antimalarials. Future Microbiol 2006; 1(1): 113-125.
19. Müller IB and Hyde JE. Antimalarial drugs: modes of action and mechanisms of parasite resistance. Future Microbiol 2010; 5(12): 1857-1873.
20. Kessl JJ, et al. Cytochrome b Mutations That Modify the Ubiquinol-binding Pocket of the Cytochrome bc1 Complex and Confer Anti-malarial Drug Resistance in *Saccharomyces cerevisiae*. J Biol Chem 2005; 280(17): 17142-17148.
21. Avery MA, et al. The Fight Against Drug-Resistant Malaria: Novel Plasmodial Targets and Antimalarial Drugs. Curr Med Chem 2008; 15(2): 161-171.
22. Goodman CD, et al. The effects of anti-bacterials on the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Mol Biochem Parasitol 2007; 152(2): 181-191.
23. Buchholz K, et al. Interactions of Methylene Blue with Human Disulfide Reductases and Their Orthologues from *Plasmodium falciparum*. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52(1): 183-191.
24. Coulbaly B, et al. Strong gametocytocidal effect of methylene blue-based combination therapy against *falciparum* malaria: a randomised controlled trial. PLoS One 2009; 4(5): e5318-e5318.
25. Zoungrana A, et al. Safety and Efficacy of Methylene Blue Combined with Artesunate or Amodiaquine for Uncomplicated *Falciparum* Malaria: A Randomized Controlled Trial from Burkina Faso. PLoS ONE 2008; 3(2): e1630.
26. Leitgeb AM, et al. Low anticoagulant heparin disrupts *Plasmodium falciparum* rosettes in fresh clinical isolates. Am J Trop Med Hyg 2011; 84(3): 390-396.
27. Wein S, et al. Transport and pharmacodynamics of albitiazolium, an antimalarial drug candidate. Br J Pharmacol 2012; 166(8): 2263-2276.
28. Jomaa H, et al. Inhibitors of the Nonmevalonate Pathway of Isoprenoid Biosynthesis as Antimalarial Drugs. Science 1999; 285(5433): 1573-1576.
29. Borrmann S, et al. Fosmidomycin-Clindamycin for *Plasmodium falciparum* Infections in African Children. J Infect Dis 2004; 189(5): 901-908.
30. Alam A, et al. Novel antimalarial drug targets: hope for new antimalarial drugs. Expert Review of Clinical Pharmacology 2009; 2(5): 469-489.
31. Cassera MB, et al. *Plasmodium falciparum* Parasites Are Killed by a Transition State Analogue of Purine Nucleoside Phosphorylase in a Primate Animal Model. PLoS ONE 2011; 6(11): e26916.

32. Coteron JM, et al. Structure-Guided Lead Optimization of Triazolopyrimidine-Ring Substituents Identifies Potent *Plasmodium falciparum* Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitors with Clinical Candidate Potential. *J Med Chem* 2011; 54(15): 5540-5561.
33. Doerig C, et al. Malaria: Targeting parasite and host cell kinomes. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1804(3): 604-612.
34. *International Travel and Health 2010: Situation As on 1 January 2010*. World Health Organization, 2010.
35. SmPC zdravila Doxycycline:
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26378/SPC>.
Dostop: 25.7.2013.
36. SmPC zdravila Lariam:
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1701>. Dostop:
25.7.2013.
37. SmPC zdravila Malarone:
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/756>. Dostop:
25.7.2013.
38. Croft AM. Malaria: prevention in travellers. *Clin Evid (Online)* 2010; 07: 903-933.

Visokokalorična tekoča prehrana,
prilagojena onkološkemu bolniku.

Rp/
Supportan 200 ml 4x
Da scat. orig. No. XV
(quindecim)
Ds. 2x/dan 200 ml
Repetatur 2x (duos)

... ko gre zares, ko potrebujete pomoč,
podporo, suport, potrebujete ...

Supportan®