

МАЛЯРИЯ И ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ

А. С. Казаков, Т. М. Букатина, Н. Ю. Вельц,
М. А. Дармостукова, Е. О. Журавлева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Резюме: Малярия является одним из наиболее актуальных инфекционных заболеваний, представляющих серьезную угрозу здоровью и жизни пациентов во всем мире, в том числе и в Российской Федерации. Одной из главных проблем в лечении тропической малярии является развитие устойчивости ко многим лекарственным препаратам. Серьезной проблемой в России остается постоянный дефицит противомалярийных препаратов.

Ключевые слова: малярия, противомалярийные препараты, производные артемизинина.

Библиографическое описание: Казаков АС, Букатина ТМ, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Журавлева ЕО. Малярия и проблемы безопасности противомалярийных препаратов. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5 (3): 112–116.

Статья поступила 03.04.2017. Принята к печати 15.08.2017

Малярия — это жизнеугрожающее заболевание, вызываемое плазмодиями и передаваемое людям в результате укусов инфицированных самок комаров вида *Anopheles*. Более 100 стран являются эндемичными по малярии, в основном — это страны тропического пояса. Существует несколько видов плазмодиев, которые вызывают малярию у человека. Наибольшую угрозу создает *P. falciparum*, т.к. вызывает наибольшее число летальных случаев, связанных с малярией, во всем мире [1].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ежегодно призывает больше и быстрее наращивать масштабы усилий по профилактике и лечению малярии во всем мире [1].

Наряду с диагностикой и лечением ВОЗ рекомендует применять комплекс испытанных профилактических мер, к которым относятся обработанные инсектицидом сетки, распыление инсектицидов на стены помещений, а также, обеспечение профилактическими лекарственными средствами наиболее уязвимых групп населения — беременных женщин и детей младше пяти лет [1, 2].

По данным ВОЗ число новых случаев малярии в мире за период с 2010 по 2015 г. сократилось на 21 %. За этот же пятилетний период смертность от малярии снизилась на 29 %. Многие эндемичные регионы добились существенных успехов в борьбе с малярией, однако заболевание по-прежнему представляет собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения (рис. 1).

В 2015 г. глобальные показатели малярии достигли 429 000 смертей от малярии и 212 миллионов новых случаев. Каждые две минуты от малярии умирал один ребенок. В мае 2015 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла глобальную техническую стратегию в отношении малярии на 2016–2030 гг. — пятнадцатилетнюю программу действий в интересах всех стран, ведущих борьбу с малярией и стремящихся к ее элиминации. Стратегия содержит целый ряд масштабных целей, которые должны быть достигнуты к 2030 г., в том числе: снижение показателей заболеваемости малярией и смертности от нее на 90 %. Промежуточные цели на 2020 г. предусматривают сокращение заболеваемости и смертности от малярии на 40 % [1].

За последние годы только семь стран, эндемичных по малярии, были отнесены к странам, элиминировавшим данное заболевание: Объединенные Арабские Эмираты (2007 г.), Марокко (2010 г.), Туркменистан (2010 г.), Армения (2011 г.), Мальдивы (2015 г.), Шри-Ланка (2015 г.) и Киргизия (2016 г.). Такая сертификация безопасности страны со стороны ВОЗ происходит после того, как страна как минимум три года подряд обеспечивает у себя отсутствие случаев заражения малярией на местном уровне.

В 2015 г. прекращения местной передачи малярии добился Европейский регион ВОЗ, и в 2016 г. он был объявлен единственным

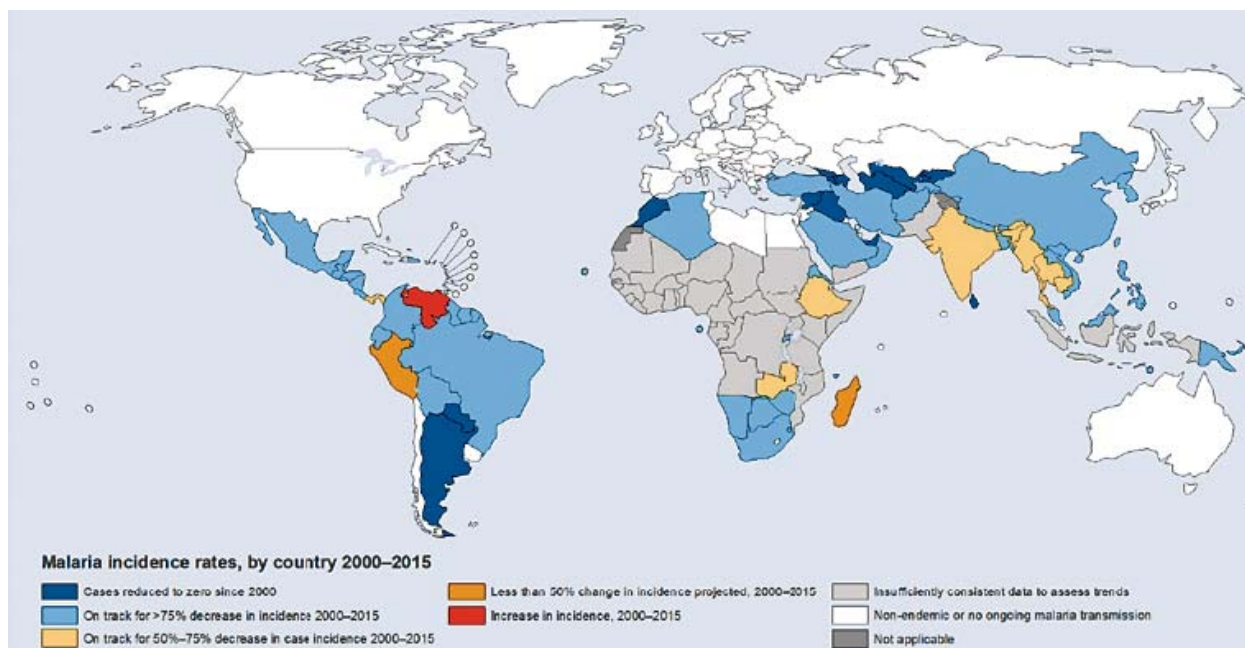


Рис. 1. Эндемичные по малярии регионы в мире

регионом ВОЗ, полностью свободным от малярии [1].

Одной из главных проблем в лечении тропической малярии является развитие устойчивости *P. falciparum* ко многим лекарственным препаратам, в том числе, и к хлорохину и сульфадоксину-пириметамину, которые широко применялись в 1950-х – 1960-х годах. В последние годы устойчивость переносчиков также и к артемизинину была обнаружена в 5 странах: Камбодже, Лаосе, Мьянме, Таиланде и Вьетнаме [3, 4].

В 2013 г. ВОЗ ввела в действие Чрезвычайный план реагирования на устойчивость к артемизинину (ЧПРУА) для сдерживания распространения устойчивых к лекарствам паразитов и обеспечения необходимых для спасения жизни средств для всех групп населения, подвергающихся риску заболевания

Таблица 1. Снижение заболеваемости и смертности от малярии (2010–2015 гг.)

Регион ВОЗ	Снижение заболеваемости, %	Снижение смертности, %
Европа	100	100
Юго-Восточная Азия	54	46
Америка	31	37
Западная часть Тихого океана	30	58
Африка	21	31
Восточное Средиземноморье	11	6
Всего в мире	21	29

малярией. Но, несмотря на прилагаемые усилия в этой области, новые очаги устойчивости возникают и в других регионах [3, 4].

В России за последнее десятилетие увеличился завоз малярии вследствие практически неконтролируемой миграцией в Россию жителей некоторых стран СНГ (Таджикистан, Азербайджан), где наблюдалась активация эндемичных очагов малярии. Следствием этого стало восстановление местной передачи плазмодиев через комаров в ряде регионов РФ, включая Московский (рис. 2).

Как среди иностранных граждан, так и среди москвичей в основном регистрируется завоз трехдневной (*P. vivax*) и тропической малярии (*P. falciparum*), другие виды диагностируются редко. Анализ обращаемости боль-

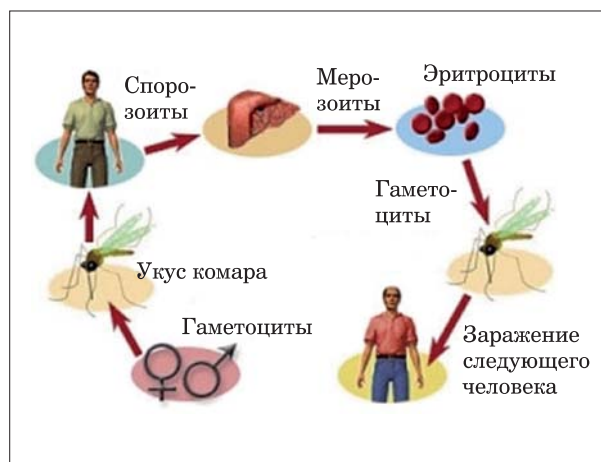


Рис. 2. Механизм местной передачи плазмодиев через комаров

ных за медицинской помощью в Москве показал, что пациенты нередко обращаются к врачам в поздние сроки — после 5 дней от начала болезни, из-за чего происходит запоздалая диагностика и как следствие — отсроченная госпитализация и лечение [5].

Лечение малярии заключается в купировании острых приступов болезни, предотвращении рецидивов и гаметоносительства, а также в восстановлении нарушенных функций организма [6, 7]. Этиотропное лечение больных малярией следует назначать немедленно после установления клинико-эпидемиологического диагноза и взятия крови для паразитологического исследования. Учитывая быстрый переход тропической малярии от доброкачественного течения к злокачественному и возможность летальных исходов, в случае затруднений лабораторного подтверждения диагноза необходимо провести превентивное этиотропное лечение [8].

Применяемые в настоящее время противомаларийные лекарственные средства относятся к 6 группам химических соединений: 4-аминохинолины (хлорохин дифосфат, делагил; хлорохин фосфат, нивахин), хинолинметанолы (хинин дигидрохлорид, хинин сульфат, хинимакс, мефлохин), фенантринметанолы (халфан, галофантрин), производные артемизинина (артесунат, артемедер, арте-этер), антиметаболиты (прогуанил), 8-аминохинолины (примахин, тафенохин). Кроме того, применяются комбинированные противомаларийные препараты: фансидар (сульфадоксин + пириметамин), саварин (хлорохин + прогуанил), маларон (атовакхон + прогуанил), коартем или риамет (артемедер + люмефантрин).

В России противомаларийные лекарственные средства (ЛС) не производят. Ряд высокоэффективных ЛС (в частности производные артемизинина) в РФ не зарегистрированы, хотя многие годы они успешно применяются в зарубежных странах. В связи с этим серьезной проблемой в России остается постоянный дефицит противомаларийных препаратов [5].

В связи с чрезвычайно широким распространением устойчивых к хлорохину и некоторым другим противомаларийным препаратам штаммов *P. falciparum* практически во всех эндемичных регионах в случаях нетяжелого течения тропической малярии препаратами выбора являются мефлохин и производные артемизинина (экстракты растения *Artemisia annua* (Полынь однолетняя)). В эндемичных очагах Таджикистана, где также

регистрируется лекарственная устойчивость *P. falciparum* к хлорохину, стартовым препаратом для лечения тропической малярии был рекомендован артесунат либо комбинированный прием артесуната и фансидара. Средством выбора для лечения тяжелой тропической малярии в нашей стране остается хинин [5].

По рекомендации ВОЗ, лечение тропической малярии должно включать в себя применение артемизинин-комбинированной терапии (АКТ), где используются два или более противомаларийных препарата с разными механизмами действия на *P. falciparum*. По оценкам ВОЗ, 80 стран мира приняли АКТ в качестве лекарственной терапии первой линии неосложненной тропической малярии. Препараты артемизинина очень быстро проявляют свое действие как на кровяные стадии, так и на гаметоциты. Однако эти препараты характеризуются быстрым выведением из организма, что приводит к возникновению рецидивов малярии и развитию резистентности. Поэтому ВОЗ рекомендует не применять препараты этой группы для монотерапии, а комбинировать их с другими противомаларийными средствами [1].

Путешественники, возвращающиеся в эндемичные страны, при заболевании неосложненной тропической малярией для лечения могут использовать маларон (атовакхон + прогуанил), коартем (артемедер + люмефантрин), дигидроартемизинин + пиперахин, хинин + доксициклин или клиндамицин. Длительность лечения АКТ и малароном 3 дня, при использовании хинина продолжительность лечения составляет 7 дней.

Лечение малярии во время беременности представляет определенные трудности. При выборе противомаларийных препаратов необходимо учитывать их возможную токсичность для плода. При беременности рекомендуется использовать хлорохин в случае инфицирования *P. vivax*, *P. ovale*, *P. Malariae* [1, 2, 5].

При заражении тропической малярией в первом триместре беременности применяют хинин в сочетании с клиндамицином в течение 7 дней. Несмотря на то, что соли хинина потенцируют действие окситоцина на миометрий, их abortивное действие в терапевтических дозировках не подтвердилось [2].

В качестве альтернативной схемы рассматривается прием артесуната в комбинации с клиндамицином.

Во втором и третьем триместре назначаются хинин/артесунат + клиндамицин или монотерапия хинином (при отсутствии клиндамицина) в течение 7 дней. Беременным це-

лесообразно применять, наряду с этиотропной терапией, фолиевую кислоту в терапевтических дозах. Амодахин (флавохин) по причине его гемато- и гепатотоксичности противопоказан при беременности [2, 5]. Хлорохин не является эмбриотоксичным препаратом и может применяться в эндемичных зонах малярии, где хлорохиноустойчивые штаммы *P. falciparum* не распространены. Сочетания пириметамин + сульфадоксин (фансидар) и пириметамин + сульфон (малоприм) не разрешены к применению во время беременности во многих странах. Это связано с эмбриотоксическим действием как пириметамина, так и сульфаниламидов, особенно при их сочетанном назначении [1, 2, 5].

Примахин не используется для лечения малярии у беременных женщин из-за плохой переносимости. Антибиотики группы тетрациклина обладают эмбриотоксичностью, поэтому их кратковременное применение оправдано лишь в случае крайней необходимости. Для лечения кормящих женщин с неосложненной малярией рекомендуется АКТ, за исключением примахина и тетрациклина [4].

В настоящее время нет лицензированных вакцин против малярии. На наиболее продвинутой стадии находится вакцина против *P. falciparum*, известная как RTS,S/AS01. Эта вакцина проходила проверку в ходе крупномасштабных клинических исследований в 7 странах Африки и в июле 2015 г. получила положительную оценку Европейского агентства по лекарственным средствам. В октябре 2015 года две консультативные группы ВОЗ рекомендовали пилотное применение RTS,S/AS01 в ограниченном числе африканских стран [1].

В ноябре 2016 г. ВОЗ объявила о развертывании пилотных проектов по использованию вакцины RTS,S/AS01 в 3 странах Африки к югу от Сахары. К настоящему времени мобилизованы финансовые средства для начальной стадии осуществления этой программы, и

вакцинацию планируется начать в 2018 году. Эти пилотные проекты могут проложить путь для более широкого применения вакцины в случае, если ее безопасность и эффективность будут признаны допустимыми [1, 9].

Таким образом, не смотря на снижение заболеваемости тропической малярией, разработку и внедрение новых препаратов для лечения и профилактики данного заболевания, поздняя диагностика тропической малярии и проблемы, связанные с лекарственной устойчивостью *P. falciparum*, продолжают удерживать малярию в числе актуальных инфекционных заболеваний, представляющих серьезную угрозу здоровью и жизни пациентов во всем мире, в том числе и в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения (WHO) [Internet]. 2017 (дата обращения 15.05.2017). Доступно на: <http://www.who.int>.
2. Kovacs SD, Rijken MJ, Stergachis A. Treating Severe Malaria in Pregnancy: A Review of the Evidence. *Drug Safety* 2015; 38: 165–181.
3. Попов АФ. Лечение малярии (лекция). *Инфектология* 2014; 6(1): 5–12.
4. Токмалаев АК. Малярия: современное состояние диагностики и лечения. *Вестник РУДН* 2011; 3: 82–88.
5. Иванова ТН, Петрова ГН, Тимошенко НИ. Маляриологическая ситуация в Москве 2000–2004 гг. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни* 2005; 4: 3–7.
6. Лысенко АЯ, Кондрашин АВ, Ежов МН. Маляриология (2 издание). ВОЗ; 2003.
7. Попов АФ, Токмалаев АК, Никифоров НД. Малярия. М.: РУДН; 2004.
8. Кондрашин АВ. Международный конгресс по элиминации малярии. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни* 2012; 3: 61–3.
9. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России, нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2014; 4: 27–31.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

Казаков Александр Сергеевич. Начальник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Букатина Татьяна Михайловна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Вельц Наталья Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук.

Дармостукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник отдела экспертизы побочного действия МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Журавлева Евгения Олеговна. Старший научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Казаков Александр Сергеевич; KazakovAS@expmed.ru

MALARIA AND SAFETY ISSUES ASSOCIATED WITH ANTIMALARIAL DRUGS

**A. S. Kazakov, T. M. Bukatina, N. Yu. Velts,
M. A. Darmostukova, E. O. Zhuravleva**

*Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation*

Abstract: *Malaria is one of the most challenging infectious diseases that poses a serious threat to the health and lives of patients around the world, including the Russian Federation. One of the main problems associated with the treatment of falciparum malaria is development of resistance to many drugs. A serious problem in Russia is a constant shortage of antimalarial drugs.*

Key words: *malaria, antimalarial drugs, artemisinin derivatives.*

For citation: *Kazakov AS, Bukatina TM, Velts NYu, Darmostukova MA, Zhuravleva EO. Malaria and safety issues associated with antimalarial drugs. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2017; 5(3): 112–116.*

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO) [Internet]. 2017 (cited 2017 May 15). Available from: <http://www.who.int>.
2. Kovacs SD, Rijken MJ, Stergachis A. Treating Severe Malaria in Pregnancy: A Review of the Evidence. *Drug Safety* 2015; 38: 165–181.
3. Popov AF. Lechenie malyarii. *Infectiology* 2014; 6 (1): 5–12.
4. Tokmalaev AK. Malyariya: sovremennoe sostoyanie diagnostiki i lecheniya. *Vestnik RUDN* 2011; 3: 82–88.
5. Ivanova TN, Petrova GN, Timoshenko NI. Malyariologicheskaya situatsiya v Moskve 2000–2004 gg. *Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni* 2005; 4: 3–7.
6. Lysenko AY, Kondrashin AV, Ezhov MN. *Malyariologiya*. VOZ; 2003.
7. Popov AF, Tokmalaev AK, Nikiforov ND. *Malyariya*. M.: RUDN; 2004.
8. Kondrashin AV. Mezhdunarodnyj kongress po ehliminatsii malyarii. *Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni* 2012; 3: 61–3.
9. Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of development. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin* 2014; 4: 27–31.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Kazakov AS. Head of the Department of Science and Methodology of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

Bukatina TM. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

Velts NYu. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

Darmostukova MA. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

Zhuravleva EO. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

CONTACT E-MAIL

Kazakov AS; KazakovAS@expmed.ru