

Pregledni prispevek/Review article

ZDRAVLJENJE TEŽKE OBLIKE MALARIJE

TREATMENT OF SEVERE MALARIA

Matjaž Jereb¹, Maja Bombek², Juš Kšela², Jasna Modrica-Kobe³, Igor Muzlovič¹,
Andrej Trampuž⁴

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

³ Klinični oddelek za klinično kemijo in biokemijo, Klinični center, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

⁴ Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, ZDA

Prispelo 2003-04-07, sprejeto 2004-02-28; ZDRAV VESTN 2004; 73: 131-7

Ključne besede: *Plasmodium falciparum*; težka oblika malarije; zdravljenje

Izveček – Izhodišča. Malaria predstavlja nujno bolezensko stanje, ker lahko naglo napreduje do težkih zapletov in smrti, če ni takoj in ustrezno zdravljena. Težko obliko malarije skoraj vedno povzroči *Plasmodium falciparum*. Incidenca vnesene malarije v razvitih državah narašča in število smrtnih primerov se kljub napredku v intenzivni medicini in kljub protimalaričnemu zdravljenju ne zmanjšuje. Klinično poslabšanje se običajno pojavi 3 do 7 dni po pojavu vročine. Zapleti prizadenejo živčevje, dihala, ledvice in/ali krvotvorni sistem. Pogosto se pojavita tudi acidoza in hipoglikemija.

Zaključki. V začetnem zdravljenju težke oblike malarije, ki jo je povzročil *P. falciparum*, praviloma uporabljamo intravenski kinin, medtem ko derivate artemisininina v začetnem zdravljenju priporočamo le v primeru odpornosti na kinin. Kakor hitro bolnik postane klinično stabilen in lahko požira, preidemo na oralno zdravljenje. Razvoj akutnega sindroma oteženega dihanja preprečujemo tako, da vzdržujemo znotrajžilni volumen na najnižji, še zadostni ravni za primerno sistemsko prekrvitev. Pričetek dializnega zdravljenja priporočamo pri akutni ledvični odpovedi zgodaj v poteku težke oblike malarije. Izmenjalna transfuzija krvi izboljša preživetje pri bolnikih s težko obliko malarije in hiperparazitemijo. Za zgodnjo diagnozo je pomembno, da upoštevamo možnost malarije pri vsakem bolniku z vročino, ki je v zadnjih letih potoval v endemsko področje.

Uvod

Malaria je velik zdravstveni problem v državah v razvoju. Po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije se v svetu letno okuži 300 do 500 milijonov ljudi, od katerih jih umre 1,5 do 2,7 milijona (1, 2). Zaradi vse pogostejših potovanj v tropske kraje ter preseljevanja ljudi iz teh področij v razvite države incidenca vnesenih primerov malarije v razvitih državah še vedno narašča (3).

Malarijo povzročajo obligatne znotrajericitne praživali iz rodu *Plasmodium*. Človek se lahko okuži z eno (ali več) od naslednjih štirih vrst: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* in *P. malariae*. Plasmodiji se na človeka v glavnem prenašajo s pi-

Key words: *Plasmodium falciparum*; severe malaria; treatment

Abstract – Background. Malaria represents a medical emergency as it may rapidly progress to complication and death without a prompt and appropriate treatment. Severe malaria is almost exclusively caused by *Plasmodium falciparum*. The incidence of imported malaria in developed countries has been increasing and the case-fatality rate remains high despite progress in intensive care management and anti-malarial treatment. Clinical deterioration usually appears 3 to 7 days after onset of fever. Complications involve the nervous, respiratory, renal and/or hematopoietic system. Acidosis and hypoglycemia are also common.

Conclusions. Intravenous quinine is the most widely used drug in the initial treatment of severe *falciparum* malaria whereas artemisinin derivatives are currently in developed countries recommended only for quinine-resistant cases. As soon as the patient is clinically stable and can swallow, oral treatment should be given. The intravascular volume should be maintained at the lowest level sufficient for adequate systemic perfusion to prevent development of acute respiratory distress syndrome. Renal replacement therapy in acute renal failure should be initiated early. Exchange blood transfusion has been suggested for the treatment of patients with severe malaria and hyperparasitemia. For the early diagnosis, it is of paramount importance to consider malaria in every febrile patient with a history of travel within an endemic area for the last years.

kom okužene samice komarja *Anopheles*. Do okužbe pa lahko pride tudi prek okuženih krvnih pripravkov (transfuzijska malaria) ali od matere na plod (kongenitalna malaria). V industrijsko razvitih državah je malaria najpogostejša med popotniki, priseljenci ali vojaškim osebjem, ki se vrača iz endemskih področij (vnesena malaria).

Malarijo moramo vključiti v diferencialno diagnozo pri bolnikih z nerazjasnjeno vročino, ki so v zadnjih letih bivali v tropskih krajih. Zaradi zakasnelega prepoznavanja in zdravljenja malarije se bistveno večata obolevnost in umrljivost bolnikov (4). Članek opisuje klinično sliko, laboratorij-

ske značilnosti, diagnostiko in zdravljenje težke oblike malarije.

Značilnosti malarije

Predpatenčna in inkubacijska doba

Pri neimunih osebah, okuženih s *P. falciparum*, povprečna predpatenčna doba (čas od vnosa sporozoita do zaznavne parazitemije) traja 10 dni (5–14 dni), medtem ko traja povprečna inkubacijska doba (čas od vnosa sporozoita do pojava simptomov) 11 dni (6–14 dni). Inkubacijska doba je lahko daljša pri bolnikih z delno imunostjo (zaradi prej prebolele okužbe) ali jemanja protimalaričnih zdravil, ne more pa biti krajša od 6 dni (5). Pri večini obolelih se simptomi malarije, povzročene s *P. falciparum*, pojavijo v enem mesecu, odkar so zapustili endemsko področje (povprečno v 10 dneh). Znani pa so posamezni primeri, ko se je malarija, povzročena s *P. falciparum*, razvila šele po 4 letih (6). Pri ostalih treh oblikah malarije je inkubacijska doba običajno daljša (v povprečju 15 do 16 dni). Zaradi jetrnih oblik (hipnozoitov) se *P. vivax* in *P. ovale* malarija lahko večkrat ponovita še mesece ali celo leta po zapustitvi endemskega področja za malarijo.

Klinične značilnosti malarije

Klinični simptomi malarije so posledica razpada eritrocitov in sproščanja merozoitov v krvni obtok. Malarija se lahko začne akutno z visoko vročino ali postopno s prevladujočo utrujenostjo. Klinična slika je podobna virusnim okužbam z nespecifičnimi simptomi, kar je pogosto vzrok, da pravo diagnozo spregledamo (7). Večina bolnikov ima vročino (92%), mrzlico (79%), glavobol (70%) ter se čezmerno znoji (64%) (8). Med druge znake spadajo bruhanje, driska, suh kašelj, tahikardija, zlatenica, ortostatska hipotenzija, povečana jetra in povečana vranica (9).

Težka oblika malarije

Skoraj vse težke oblike in smrtne primere malarije so povzročene s *P. falciparum* (10). Leta 1990 je Svetovna zdravstvena organizacija postavila merila za opredelitev težke oblike malarije in jih leta 2000 dopolnila (razpr. 1) (11, 12). Cerebralna malarija, pljučni edem, akutna ledvična odpoved, težka anemija in/ali krvavitve so glavni zapleti težke oblike malarije. Najpogostejša presnovna zapleta sta acidoza in hipoglikemija. Vsak od teh zapletov se lahko razvije v nekaj urah ali dneh in konča smrtno (12). Pri mnogih bolnikih je prisotnih več zapletov hkrati ali pa si sledijo v hitrem zaporedju. Dejavniki tveganja za pojav težke oblike malarije so: starost nad 65 let, ženski spol (še posebej med nosečnostjo), spremljajoče osnovne bolezni, odsotnost protimalarične zaščite, pozen pričetek zdravljenja malarije in težko stanje ob sprejemu (nezavest, akutna ledvična odpoved, šok, pljučni edem, motnje koagulacije) (13–15). Težka oblika malarije se razvije pri približno 5% (1–38%) bolnikov z vneseno malarijo (8). Smrtnost med popotniki z malarijo, povzročeno s *P. falciparum*, se giblje med 0,6% in 3,8%, medtem ko umre več kot 20% bolnikov s težko obliko malarije, tudi če so zdravljeni v intenzivnih enotah (4).

Laboratorijski izvidi

Najpogostejši odstopi od normalnih vrednosti so: trombocitopenija (60%), hiperbilirubinemija (40%), anemija (30%) in zvišane vrednosti jetrnih aminotransferaz (25%) (16). Število levkocitov je običajno normalno ali znižano, v večini primerov pa sta prisotni nevtrofilija z močnim pomikom v levo in

Razpr. 1. *Kazalci težke oblike malarije (merila Svetovne zdravstvene organizacije) (11, 12).*

Table 1. *Indicators of severe malaria (World Health Organization criteria) (11, 12).*

Stanje / Condition	Značilnosti / Characteristics
Cerebralna malarija	Koma z oceno ≤ 9 po Glasgowskij lestvici nezavesti (GCS). Po generaliziranem krču mora koma trajati vsaj 30 minut
Cerebral malaria	Coma with a Glasgow Coma Scale (GCS) ≤ 9 . After a generalized convulsion coma should persist for at least 30 minutes
Težka anemija	Hematokrit $< 15\%$ ali hemoglobin < 50 g/l v prisotnosti $> 10 \times 10^9/l$ parazitov
Severe anemia	Hematocrit $< 15\%$ or hemoglobin < 50 g/l in the presence of $> 10 \times 10^9/l$ parasites
Ledvična odpoved	Izločanje urina < 400 ml/d (< 12 ml/kg/d pri otrocih) ali serumski kreatinin > 265 μ mol/l kljub ustrezni hidraciji
Renal failure	Urine output < 400 ml/d (< 12 ml/kg/d in children) or serum creatinine > 265 μ mol/l despite adequate volume repletion
Pljučni edem ali akutni sindrom dihalne stiske (ARDS)	Pulmonary edema or acute respiratory distress syndrome (ARDS)
Hipoglikemija	Koncentracija glukoze v krvi $< 2,2$ mmol/l
Hypoglycemia	Blood glucose concentration < 2.2 mmol/l
Cirkulacijski kolaps (hladna malarija)	Sistolni krvni tlak < 70 mm Hg (< 50 mm Hg pri otrocih v starosti do 5 let) s hladno in vlažno kožo ali razliko v temperaturi med jedrom in kožo > 10 °C
Circulatory collapse (algid malaria)	Systolic blood pressure < 70 mm Hg (< 50 mm Hg in children aged < 5 years), with cold clammy skin or a core-skin temperature difference > 10 °C
Krvavitve in/ali diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)	Spontane krvavitve (iz dlesni, nosu, prebavil) ali laboratorijski kazalci DIK
Abnormal bleeding and/or disseminated intravascular coagulation (DIC)	Spontaneous bleeding (from gums, nose, gastrointestinal tract) or laboratory evidence of DIC
Ponavljajoči generalizirani krči	≥ 3 krči v 24 h
Repeated generalized convulsions	≥ 3 convulsions within 24 h
Acidoza	Arterijski pH $< 7,25$ ali plazemski bikarbonat < 15 mmol/l
Acidosis	Arterial pH < 7.25 or plasma bicarbonate < 15 mmol/l
Makroskopska hemoglobinurija	Macroscopic hemoglobinuria
Hiperparazitemija	$> 5\%$ parazitiranih eritrocitov ali $> 250 \times 10^9/l$ parazitov (pri neimunih osebah)
Hyperparasitemia	$> 5\%$ parasitized erythrocytes or $> 250 \times 10^9/l$ parasites (in nonimmune individuals)

monocitoza. Hitrost sedimentacije eritrocitov je praviloma pospešena in vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP) in prokalcitonina sta skoraj vedno povečani.

Diagnostika malarije

Svetlobna mikroskopija

Pregled goste kaplje (obarvane po Giemsi) in krvnega razmaza (obarvanega po May-Grünwald-Giemsi) s svetlobnim

mikroskopom je osnovna diagnostična metoda malarije (17). Kri odvezamo ob mrzlici ali ob porastu temperature. Gosta kaplja je 20- do 40-krat bolj občutljiva za odkrivanje plazmodijev kot krvni razmaz in ima prag zaznavnosti 0,01–0,05 × 10⁹/l trofozoitov. S krvnim razmazom lahko določimo vrsto plazmodijev (in mešano okužbo), določimo število parazitov (parazitemijo) ter ugotavljamo prisotnost drugih laboratorijskih značilnosti (shizontov, gametocitov in malarijskega pigmenta v nevtrofilcih in monocitih). Stopnjo parazitemije izrazimo lahko relativno (z odstotkom parazitiranih eritrocitov) ali absolutno (s številom parazitov v 10⁹/l). Parazitemija pri malariji, povzročeni s *P. falciparum*, lahko preseže 50%, medtem ko je pri ostalih oblikah malarije praviloma < 2%. Hiperparazitemija (> 5% parazitemija ali > 250 × 10⁹/l parazitov) je pri neimunih osebah po navadi znak težke oblike malarije (18).

Zaradi sekvenciranja parazitiranih eritrocitov v tkivnih kapilarah pri malariji, povzročeni s *P. falciparum*, je število parazitov v krvi (parazitemija) lahko lažno nizko (6). Pomaga nam določitev razvojnih stopenj parazitov v krvnem razmazu. Prisotnost zrejših oblik parazitov (> 20% poznih trofozoitov in shizontov) in nevtrofilcev z malarijskim pigmentom (> 5%) predstavljajo slab napovedni znak (19). Ob enem negativnem pregledu krvi je zelo malo verjetno, da gre za malarijo (še zlasti za težko obliko), vendar je treba pregled krvi ponavljati vsakih 12 ur, skupaj 48 ur, če še vedno obstaja sum na malarijo.

Druge diagnostične metode

Med novejšje diagnostične preiskave spadajo fluorescenčna mikroskopija z akrindinskim oranžnim barvilom, hitri testni trakovi in verižna reakcija s polimerazo (PCR). Občutljivost in specifičnost teh metod sta primerljivi ali boljši od občutljivosti in specifičnosti goste kaplje in krvnega razmaza s svetlobnim mikroskopom, ki še vedno predstavljata zlati standard za dokazovanje malarije (20).

Zapleti pri bolnikih s težko obliko malarije

Bolnike s težko obliko malarije zdravimo v intenzivni enoti. Do poslabšanja malarije v težko obliko praviloma pride 3 do 7 dni po nastopu vročine, le redko se poslabšanje ali celo smrt pojavi v prvih 24 urah. Težka oblika malarije se lahko razvije tudi po začetnem kliničnem izboljšanju in zmanjšanju ali celo izgintotju parazitov v krvi, ker do motnje delovanja organov pride zaradi sproščanja citokinov (9).

Nevrološki zapleti

Cerebralna malarija je najpogostejši zaplet in vzrok smrti pri bolnikih s težko obliko malarije. Začetek je lahko dramatičen z generaliziranimi krči ali postopen z zaspanostjo in zmedenostjo. Sledi koma, ki praviloma traja od nekaj ur do nekaj dni. Definicija cerebralne malarije zahteva prisotnost *P. falciparum* v krvi, neodzivnost bolnika s komo po Glasgowski lestvici nezavesti (GCS) ≤ 9 in izključitev drugih vzrokov motnje zavesti, kot so hipoglikemija, bakterijski meningitis in virusni encefalitis (21). Ob sumu na okužbo osrednjega živčevja moramo opraviti pregled cerebrospinalne tekočine. Nevrološke spremembe so podobne tistim pri presnovni encefalopatiji. Trd tilnik in žariščni nevrološki znaki so redko prisotni. Krči so običajno generalizirani z nespecifičnimi motnjami v elektroencefalogramu (EEG). Računalniška tomografija ali slikanje z magnetno resonanco pogosto kažeta le znake blagega otekanja možganov. Ko se bolniku povrne zavest, se lahko razvije delirij, vznemirjenost ali celo prehodna paranooidna psi-

hoza. Včasih se pojavijo še drugi nevrološki znaki, kot je okvara možganskih živcev, ekstrapiramidni tremor ali ataksija. Smrtnost bolnikov s cerebralno malarijo znaša 10–50%. Več kot 90% preživelih nima nobenih trajnih nevroloških posledic (22).

Pljučni zapleti

Do akutne okvare pljuč pride približno peti dan bolezni. Prva znaka pljučnega edema sta tahipneja in dispneja, ki jima sledi hipoksemija in dihalna odpoved. Pljučni edem je nekardiogene narave in lahko hitro napreduje v akutni sindrom dihalne stiske (ARDS) (23). Volumska preobremenitev in hipoalbuminemija pljučni edem lahko še poslabšata. Na rentgenogramu prsnih organov so prisotne vozličaste zlivajoče se spremembe ali difuzni obojestranski pljučni infiltrati.

Ostali zapleti

Akutna ledvična odpoved je običajno oligurična (< 400 ml/d) ali anurična (< 50 ml/d) in praviloma zahteva začasno dializo (24). V hujših primerih se zaradi ishemije ledvic razvije akutna tubulna nekroza (25). Z izrazom »blackwater fever« (vročica črnega urina) označujemo izločanje temnordečega, rjavega ali črnega urina, ki nastane zaradi obsežne znotrajžilne hemolize in posledične hemoglobinurije. Običajno je to stanje le prehodno in ne vodi v ledvično odpoved. Hipoglikemija pogosto spremlja težko obliko malarije, ki pa jo klinično zlahka spregledamo, ker so vsi znaki hipoglikemije (vznemirjenost, dispneja, tahikardija, potenje, koma, generalizirani krči) značilni tudi za malarijo samo. Vzrok hipoglikemije je največkrat hiperinsulinemija zaradi zdravljenja s kininom, lahko pa se razvije tudi ob normalnih vrednostih insulina v krvi. Arterijska hipotenzija se lahko pojavi nenadoma in je običajno s pljučnim edemom, presnovno acidozo, sepsjo in/ali z obsežno krvavitvijo zaradi raztrganja vranice ali iz prebavil. Večina bolnikov v šoku kaže nizek periferni žilni upor in zvišan minutni volumen srca. Ortostatska hipotenzija je praviloma posledica motene funkcije avtonomnega živčevja. Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) je prisotna pri manj kot 10% bolnikov s težko obliko malarije.

Protimalarično zdravljenje

Malarijo obravnavamo kot nujno bolezensko stanje (9). Bolnike z malarijo, povzročeno s *P. falciparum*, vedno sprejmemo v bolnišnico, in sicer ne glede na težavnost bolezni ob prvem pregledu. Vse bolnike s težko obliko malarije (razpr. 1) in tiste, ki ne morejo jemati zdravil oralno, sprejmemo v intenzivno enoto. Ker je pri teh bolnikih črevesna absorpcija zdravil nezanesljiva, pričnemo zdravliti s parenteralnimi zdravili (razpr. 2).

Laboratorijsko spremljanje odgovora na zdravljenje

Kadar sumimo na malarijo in nimamo zanesljivih izvidov mikroskopskega pregleda krvi, brez odlašanja pričnemo z empiričnim zdravljenjem. Odgovor na zdravljenje spremljamo z ugotavljanjem parazitemije vsak dan, dokler so vidni trofozoiti (9). Parazitemija je kljub zdravljenju lahko prisotna do 6 dni, ker je pri neimunih gostiteljih lahko začetno breme parazitov zelo veliko (do 10¹² parazitov). Prvih 12 do 24 ur parazitemija lahko celo naraste, ker zdravila ne preprečijo sprostitve merozoitov iz krvnih shizontov. Vendar pa naraščajoča parazitemija, ki jo zaznamo še 36 do 48 ur po začetku protimalaričnega zdravljenja, kaže na neuspeh zdravljenja (26). Do tega največkrat pride zaradi zmanjšane občutljivosti parazita na protimalarična zdravila. Pojav spolnih oblik (gametocitov) ne pomeni neuspeha zdravljenja. Osebe z delno imunostjo imajo lahko nizko parazitemijo (< 10 × 10⁹/l parazitov) brez sprem-

Razpr. 2. Priporočeno začetno parenteralno zdravljenje težke oblike malarije, povzročene s *P. falciparum* (9).Table 2. Recommended initial parenteral treatment of severe *falciparum* malaria (9).

Zdravilo Drug	Začetni odmerek ¹ Loading dose ¹	Vzdrževalni odmerek Maintenance dose	Opombe Comments
Shema zdravljenja I / Treatment regimen I			
Kinin dihidroklorid (sol)	7 mg soli/kg razredčene v 100 ml fiziološke raztopine i. v. v 30 min, takoj sledi vzdrževalni odmerek	10 mg soli/kg razredčene v 250 ml izotonične raztopine i. v. (5% glukoza ali fiziološka raztopina) v 4 h, ponavljamo vsakih 8 h ²	Če je bolnik na hemodializi, damo kinin po končani dializi. Zaradi nevarnosti hipoglikemije je potreben reden nadzor glukoze v krvi.
Quinine dihydrochloride (salt)	7 mg salt/kg diluted in 100 ml normal saline i. v. over 30 min followed immediately by maintenance dose	10 mg salt/kg diluted in 250 ml isotonic fluid i. v. (5% glucose or normal saline) over 4 h repeated every 8 h ²	If hemodialysis is performed, quinine is administered after the dialysis. Monitoring of blood glucose is needed because of hypoglycemia risk.
PLUS			
doksiciklin ³	Ni potreben	100 mg p.o. vsakih 12 h za 7 dni	Ne smemo dati nosečnicam ali doječim ženskam in otrokom, starim < 8 let.
doxycycline ³	Not required	100 mg p.o. every 12 h for 7 days	Should not be given to pregnant or breastfeeding women and children aged < 8 years.
Shema zdravljenja II / Treatment regimen II			
Kinidin glukonat (sol)	10 mg soli/kg (ekvivalentno 6,2 mg baze/kg) razredčeno v fiziološki raztopini i. v. v 1 do 2 urah, ki ji takoj sledi vzdrževalni odmerek	0,02 mg/kg/min soli (ekvivalentno 0,0125 mg/kg/min baze) razredčeno v fiziološki raztopini v kontinuirani i. v. infuziji ²	Elektrokardiografski nadzor je obvezen; upočasniti ali prekiniti infuzijo, če se QRS podaljša za > 25% osnovne vrednosti ali QTc interval > 500 milisekund.
Quinidine gluconate (salt)	10 mg salt/kg (equivalent to 6.2 mg base/kg) i. v. infused over 1 to 2 h, followed immediately by maintenance dose	0.02 mg/kg/min salt (equivalent to 0.0125 mg/kg/min base) diluted in normal saline in continuous i. v. infusion ²	Electrocardiographic monitoring is mandatory, slow or stop infusion if QRS lengthens > 25% of baseline value or QTc interval > 500 milliseconds.
PLUS			
doksiciklin ³	Ni potreben	Enako kot zgoraj	
doxycycline ³	Not required	Same as above	
Shema zdravljenja III / Treatment regimen III			
Artesunat ali artemeter	2,4 mg/kg i. v. bolus 3,2 mg/kg i. m.	1,2 mg/kg i. v. dnevno ⁴ 1,6 mg/kg i. m. dnevno ⁴	
Artesunate or artemether	2.4 mg/kg i. v. bolus 3.2 mg/kg i. m.	1.2 mg/kg i. v. daily ⁴ 1.6 mg/kg i. m. daily ⁴	
PLUS (hkrati) / (concurrently)			
meflokvin	750 mg p. o.	500 mg p. o. po 8 h in 250 mg p. o. po 16 h	Skupni odmerek: 1500 mg
mefloquine	750 mg p. o.	500 mg p. o. at 8 h and 250 mg p. o. at 16 h	Total dose: 1500 mg

p. o. = per os; i. v. = intravenosko; i. m. = intramuskularno / p. o. = orally; i. v. = intravenously; i. m. = intramuscularly

¹ Začetni odmerek izpustimo, če so bolniki prejeli kinin, kinidin ali meflokvin v zadnjih 12 urah.

² Intravenoski kinin ali kinidin dajemo vsaj 24 ur in ga nadomestimo z oralnim zdravilom (razpr. 3), ko bolnik postane klinično stabilen in lahko jemlje zdravila oralno. Če nadaljujemo z intravenskim zdravljenjem > 48 ur, znižamo vzdrževalni odmerek za 30 do 50%. Pri ledvični odpovedi in pri dializnih bolnikih prav tako znižamo vzdrževalni odmerek kinina za 30 do 50%.

³ Če je doksiciklin kontraindiciran, ga lahko zamenjamo s klindamicinom 5 mg/kg (običajno 300 mg) i. v. ali p. o. vsakih 8 ur.

⁴ Parenteralni artesunat ali artemeter dajemo vsaj 3 dni in ga nadomestimo z oralnim zdravilom (razpr. 3), ko bolnik postane klinično stabilen in lahko jemlje zdravila oralno.

¹ Loading dose should be skipped in patients who received quinine, quinidine, halofantrine or mefloquine within the last 12 h.

² Intravenous quinine or quinidine is given for at least 24 h but is substituted with oral treatment (table 3) as soon as the patient is stable and can take oral treatment. If intravenous treatment is continued > 48 h, the maintenance dose should be reduced by 30 to 50%. In renal failure and in dialysis patients, the maintenance dose of quinine should be reduced by 30 to 50%.

³ If doxycycline is contraindicated, clindamycin 5 mg/kg (usually 300 mg) i. v. or p. o. every 8 h can be administered instead.

⁴ Parenteral artesunate or artemether is given for at least 3 days of but is substituted with oral treatment (table 3) as soon as the patient is stable and can take oral treatment.

ljajočih kliničnih simptomov (18). Pri 5–10% bolnikov pride do ponovitve malarije, povzročene s *P. falciparum*, praviloma v prvem mesecu po zaključenem zdravljenju. Za zgodnjo ugotovitev ponovitve malarije nekateri avtorji priporočajo ponoven mikroskopski pregled krvi 7 in 28 dni po končanem zdravljenju (27).

Kinin in kinidin

Za zdravljenje težke oblike malarije, povzročene s *P. falciparum*, praviloma uporabljamo intravenski kinin. Kinidin ima 2- do 3-krat večji protimalarični učinek kot kinin, vendar je hkrati tudi bolj kardiotoksičen in zahteva stalen elektrokardiografski (EKG) nadzor (28). Zato večina avtorjev pri zdravljenju malarije daje prednost kininu pred kinidinom, kinidin pa ostaja zdravilo izbire, kadar kinin ni takoj na razpolago. Obe zdravili imata ozko terapevtsko okno. Tako kinin kot kinidin

lahko povzročata kinhonizem (grenak okus, disforija, tremor, tinitus, povratna izguba sluha za visoke tone, glavobol, slabost, bruhanje in bolečine v trebuhu) in pruritus. Med nevarne toksične posledice spadajo motnje srčnega ritma, hipotenzija, slepota, gluhotata in hiperinsulinemična hipoglikemija (12, 29). Poleg podaljšanja intervala QTc (interval QT korigiran s srčno frekvenco) so pogoste spremembe v EKG kot nadprekatni in prekatni izjemni utripi, sinusna bradikardija (< 50 utripov/min) in prekatna tahikardija (30).

Začetni odmerek intravenskega kinina ali kinidina mora bolnik dobiti **takoj!** Obe zdravili dajemo prek infuzijske črpalke, nikoli v bolusu, ker ta lahko povzroči nevaren padec krvnega tlaka ali motnjo srčnega ritma. Temu sledi vzdrževalni odmerek. Brez začetnega odmerka dosežemo terapevtsko koncentracijo zdravila šele po 24 urah, kar je lahko za bolnika s težko obliko malarije usodno. Terapevtska koncentracija ce-

Razpr. 3. *Oralno zdravljenje težke oblike malarije, povzročene s P. falciparum, po začetnem parenteralnem zdravljenju vsaj 24 ur ter je prišlo do kliničnega izboljšanja in bolnik lahko uživa tablete.*

Table 3. *Oral treatment for severe falciparum malaria after at least 24 hours of initial parenteral therapy if clinical improvement is evident and the patient can tolerate tablets.*

Zdravilo Drug	Odmerek Dose	Opombe Comments
Artemeter/lumefantrin (RIAMET) 1 tbl = 20 mg / 120 mg 4 tbl = 80 mg / 480 mg Artemether/lumefantrin	Artemeter 80 mg / lumefantrin 480 mg po 0, 8, 24, 36, 48 in 60 urah; skupaj 24 tablet	Manj stranskih učinkov in hitreje učinkovanje kot meflokvini
	Arthemeter 80 mg / lumefantrin 480 mg (4 tbl) at 0, 8, 24, 36, 48 and 60 hours; total 24 tablets	Well tolerated and faster acting than mefloquine
Atovakvon/progvaniil (MALARONE) 1 tbl = 250 mg / 100 mg 4 tbl = 1000 mg / 400 mg Atovaquone/proguanil	Atovakvon 1000 mg / progvanil 400 mg po (4 tbl) enkrat dnevno, 3 dni; skupaj 12 tablet	Manj stranskih učinkov in hitreje učinkovanje kot meflokvini
	Atovaquone 1000 mg / proguanil 400 mg (4 tbl) once daily for 3 days; total 12 tablets	Well tolerated and faster acting than mefloquine
Meflokvini	750 mg, nato 500 mg po 8 urah in 250 mg po 16 h	Kontraindicirano pri osebah z epileptičnimi napadi, psihiatričnimi boleznimi ali motnjami srčnega prevajanja
Mefloquine	750 mg, followed by 500 mg at 8 h and 250 mg at 16 h	Contraindicated in persons with seizure or psychiatric disorders, or with cardiac conduction abnormalities
Kinin sulfat (sol)	10 mg soli/kg (praviloma 600 mg) vsakih 8 ur do dopolnjenih 7 dni zdravljenja	Stranski učinki sta kinhonizem in pruritus
Quinine (sulfate salt)	10 mg salt/kg (usually 600 mg) every 8 hours to complete 7 days of treatment	Side effects include cinchonism and pruritus

lokupnega kinina v plazmi (prosta in vezana frakcija) je 8–20 mg/l. Bolj zanesljiv kazalec terapevtske koncentracije je samo prosti (nevezan) kinin, ki mora znašati 1–2 mg/l. Za kinidin znaša celokupna terapevtska koncentracija v plazmi 4–8 mg/l (28). Za nadzorovanje kardiotoksičnosti je spremljanje z EKG bolj zanesljivo od spremljanja plazemskih koncentracij kinina ali kinidina (31).

Derivati artemisinina

Derivati artemisinina odstranijo parazite iz krvi okoli 20% hitreje kot kinin. Vendar so uspeli dokazati boljše preživetje po zdravljenju z artemisininskimi derivati kot kininom le v regijah jugovzhodne Azije, kjer je prisotna odpornost na kinin (32). Z artemisininskimi derivati je bila tudi povrnitev zavesti počasnejša in epileptični napadi pogostejši kot pri kininu (12, 33, 34). Zato derivate artemisinina v razvitem svetu priporočajo kot začetno zdravljenje težke oblike malarije le, kadar sumimo na povzročitelja *P. falciparum*, ki je odporen na kinin. Za preprečitev ponovitve malarije in razvoj odpornosti uporabljamo artemisininske derivate vselej v kombinaciji z meflokvinom, doksiciklinom ali klindamicinom. Stranski učinki artemisininskih derivatov so redki in obsegajo slabost, bruhanje, srbež in vročino. Zelo redko so poročali o krvavitvah ali motnjah srčnega ritma.

Klorokvin

Parenteralni klorokvin je zdravilo izbire le za težko obliko malarije, povzročene s *P. falciparum*. Ta je občutljiv na klorokvin. Takšna malarija se pojavlja samo v naslednjih državah: Srednja Amerika severno od Panamskega prekopa, Haiti, Dominikanska republika, Argentina, Paragvaj, Egipt, Sirija, Turčija, Savdska Arabija, Irak, Azerbajdžan in Mauritius. Intravenski klorokvin uporabljamo tudi za zdravljenje težke oblike malarije, povzročene s *P. ovale*, *P. malariae* in *P. vivax*, ki pa predstavljajo redkost. Vendar so ponekod že poročali o zmanjšani občutljivosti na klorokvin tudi pri teh plazmodijih. Med ta področja spadajo: Papua Nova Gvineja, Sumatra, Irian Jaya, Burma, Vanuatu, Indija in področje reke Amazonke v Braziliji (35). Klorokvin je sicer hitrejši pri zniževanju parazitjemije od kinina ali kinidina, vendar ima tudi močnejši hipotenziven učinek. Dajemo ga v časovno nadzorovani infuziji z začetnim odmerkom baze 10 mg/kg v 8 urah, ki ji takoj sledi vzdrževalni odmerek baze 15 mg/kg v 24 urah.

Oralno zdravljenje

Ko se klinično stanje pri bolnikih s težko obliko malarije stabilizira in so prejeli vsaj 24 ur parenteralno zdravljenje ter lahko jemljejo tablete, preidemo na oralno zdravljenje (razpr. 3). Kombinaciji artemeter/lumefantrin ali atovakvon/progvaniil imata manj stranskih učinkov kot meflokvini ali kinin. Tveganje za razvoj odpornosti plazmodijev je manjše. Vsa zdravila dajemo hkrati s hrano ali takoj po obroku, da dosežemo boljšo črevesno absorpcijo.

Intenzivno zdravljenje

Osnovno podporno zdravljenje

Znotrajilni volumen vzdržujemo na najnižji ravni, ki še zadostuje za ustrezno sistemsko prekrvitev. Ob nizkem krvnem tlaku se raje odločimo za zgodnjo inotropno podporo kot za obilno hidracijo. Z negativnim tekočinskim ravnotežjem se sicer izogibamo poslabšanju akutne okvare pljuč, vendar po drugi strani tvegamo nastanek akutne ledvične odpovedi (36). Bolnik utegne potrebovati intubacijo zaradi motenj zavesti ali zaradi akutne okvare pljuč. Mehanska ventilacija z manjšim dihalnim volumnom izboljša klinični izid (37). Za vzdrževanje optimalne arterijske preskrbe s kisikom je lahko potreben višji pozitivni tlak ob koncu izdih (PEEP). Pri respiracijski acidozi naj bo pritisk ≥ 25 cm H₂O, frekvenca vpihov ventilatorja pa naj bo višja. Zdravljenje s surfaktantom, kortikosteroidi in vdihavanje dušikovega oksida ne vplivajo na preživetje ali na trajanje mehanske ventilacije pri bolnikih z akutnim sindromom dihalne stiske (ARDS) (38, 39).

Nezavestni bolniki naj bodo v pol ležečem položaju, da zmanjšamo tveganje za aspiracijo in aspiracijsko pljučnico. Pri bolnikih z moteno zavestjo so potrebne pogoste kontrole serumske glukoze in laktata v arterijski krvi. Krče zdravimo z antikonvulzivnimi zdravili, vendar njihova profilaktična uporaba ni dokazana (12). Tudi ni dokazana učinkovitost intravenskega hipertoničnega manitola v zdravljenju možganskega edema.

Z zgodnjo dializo se lahko izognemo razvoju akutnega sindroma dihalne stiske (ARDS) (40). Bolniki z nizkim krvnim tlakom bolje prenašajo kontinuirano kot klasično intermitentno hemodializo. Poleg tega se s kontinuiranim uravnavanjem telesne tekočine izognemo obdobjem volumske preobreme

nitve in pomanjkanja. Za acidozo je navadno odgovornih več dejavnikov, vključno s tkivno hipoksijo, jetrno okvaro in okvaro izmenjave bikarbonata v ledvicah (41). Za transfuzijo krvi se odločimo, če hematokrit pade pod 20%, vendar obstaja tveganje za volumsko preobremenitev.

Protimikrobno zdravljenje

Bakterijske okužbe so pogost zaplet pri bolnikih s težko obliko malarije, predvsem aspiracijska pljučnica in sepsa. Klinične in laboratorijske značilnosti težke oblike malarije so podobne sepsi, zato lahko bakterijsko okužbo spregledamo. Vendar profilaktično dajanje antibiotikov ni indicirano, ker s tem (paradoksn) povečujemo tveganje za bolnišnično okužbo. Boljši pristop je ta, da ob prvem sumu na bakterijsko okužbo odvezamo ustrezne kužnine (na primer krvne kulture, sputum, cerebrospinalno tekočino, urin) in nato pričnemo z izkustvenim antibiotičnim zdravljenjem.

Izmenjalna transfuzija krvi

Umrljivost je odvisna od stopnje parazitemije in znatno naraste, če ta preseže 5%. Izmenjalna transfuzija hitro zmanjša parazitemijo in tveganje za znotrajžilno hemolizo ter izboljša pretok krvi in oskrbo tkiv s kisikom. Izmenjalno transfuzijo krvi priporočajo pri bolnikih s težko obliko malarije in hiperparazitemijo (> 5% do > 15%) (12). Nekateri avtorji priporočajo izmenjalno transfuzijo le v državah z dobro usposobljenim osebjem (42). V metaanalizi osmih raziskav niso odkrili razlik v stopnji preživetja med skupinama bolnikov s težko obliko malarije, ki so prejeli izmenjalno transfuzijo in ki je niso prejeli (43). Vendar so imeli bolniki z izmenjalno transfuzijo višjo začetno parazitemijo in težji potek bolezni. Citokini, kot sta TNF- α in IL-1, verjetno prispevajo k patogenezi težke oblike malarije. Zato nekateri avtorji priporočajo izmenjavo plazme (plazmaferezo in hemodializo) kot alternativo izmenjalni transfuziji (44).

Druge metode zdravljenja

Zdravljenje z monoklonskimi protitelesi proti TNF- α je sicer skrajšalo trajanje vročine pri bolnikih s težko obliko malarije, vendar ni zmanjšalo smrtnosti. Hkrati se je verjetnost nevroloških zapletov povečala, zato tega zdravljenja ne svetujemo (45). Kortikosteroidi pri zdravljenju cerebralne malarije podaljšujejo čas nezavesti in povečujejo smrtnost, zato pri teh bolnikih tudi niso indicirani (21). Antipiretiki, pentoksifilin, hiperimuni serum in deferoxamin niso vplivali na potek težke oblike malarije.

Zaključki

Malarijo moramo vključiti v diferencialno diagnozo vsakega bolnika z vročino, ki v anamnezi navaja potovanje v endemsko področje za malarijo. Zakasnela prepoznavna in pričetek zdravljenja malarije izrazito povečujeta obolevnost in smrtnost. Glavni zapleti težke oblike malarije so cerebralna malarija, pljučni edem, akutna ledvična odpoved, težka anemija in/ali krvavitev. Vsak od teh zapletov se lahko hitro razvije in napreduje v smrt v nekaj urah. Standardna metoda za dokaz malarije je mikroskopski pregled krvi. V razvoju so nove diagnostične metode, ki pa še niso nadomestile mikroskopskega pregleda krvi. Težko obliko malarije pričnemo zdraviti takoj z intravenskim kininom. Derivate artemisinina v začetnem zdravljenju priporočamo le za zdravljenje okužb s *P. falciparum*, ki je odporen na kinin. Spletne strani z dodatnimi in aktualnimi podatki v zvezi z malarijo so zbrane v razpredelnici 4.

Razpr. 4. *Spletne strani za dodatne informacije o malariji.*

Table 4. *Websites for additional information about malaria.*

Organizacija Organisation	Spletna stran Website
Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Infectious Diseases, USA	http://www.cdc.gov/travel
World Health Organization (WHO)	http://www.who.int/health_topics/malaria
Health Canada, Population and Public Health Branch	http://www.TravelHealth.gc.ca
Public Health Laboratory Service - Malaria Reference Laboratory at London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK	http://www.malaria-reference.co.uk
Swiss Tropical Institute, Switzerland	http://www.sti.ch
Safe travel	http://www.safetravel.ch
International Society of Travel Medicine	http://www.istm.org
Malaria Foundation International	http://www.malaria.org

Literatura

- Muentener P, Schlagenhauf P, Steffen R. Imported malaria (1985-95): trends and perspectives. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 560-6.
- Sachs J, Malaney P. The economic and social burden of malaria. *Nature* 2002; 415: 680-5.
- Kain KC, Keystone JS. Malaria in travelers. *Epidemiology, disease, and prevention. Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 267-84.
- Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 142-9.
- Taylor TE, Strickland GT. Malaria. In: Hunter GW, Strickland GT, Magill AJ, Kersey R eds. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 614-43.
- White NJ. Malaria. In: Cook GC, Zumla AI, Weir J eds. *Manson's tropical diseases*. 21st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003: 1205-95.
- Murphy GS, Oldfield EC, III. Falciparum malaria. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 747-75.
- Genton B, D'Acremont V. Clinical features of malaria in returning travelers and migrants. In: Schlagenhauf P ed. *Travelers' malaria*. 1st ed. Hamilton: BC Decker, 2001: 371-92.
- Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: Severe malaria. *Crit Care* 2003; 7: 315-23.
- Svenson JE, MacLean JD, Gyorkos TW, Keystone J. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch Intern Med* 1995; 155: 861-8.
- World Health Organization. Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: Suppl 2: S1-65.
- World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: Suppl 1: S1-90.
- Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C et al. The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the ICU: Report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; -.
- Blumberg L, Lee RP, Lipman J, Beards S. Predictors of mortality in severe malaria: a two year experience in a non-endemic area. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24: 217-23.
- Schwartz E, Sadetzki S, Murad H, Raveh D. Age as a risk factor for severe Plasmodium falciparum malaria in nonimmune patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1774-7.
- D'Acremont V, Landry P, Mueller I, Pecoud A, Genton B. Clinical and laboratory predictors of imported malaria in an outpatient setting: an aid to medical decision making in returning travelers with fever. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 481-6.
- Moody AH, Chiodini PL. Methods for the detection of blood parasites. *Clin Lab Haematol* 2000; 22: 189-201.
- Torres JR. Malaria and babesiosis. In: Baddour LM, Gorbach SL eds. *Therapy of infectious diseases*. 1st ed. Philadelphia: Saunders, 2003: 597-613.
- Nguyen PH, Day N, Pram TD, Ferguson DJ, White NJ. Intraerythrocytic malaria pigment and prognosis in severe malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 200-4.
- Lee SH, Kara UA, Koay E, Lee MA, Lam S, Teo D. New strategies for the diagnosis and screening of malaria. *Int J Hematol* 2002; 76: Suppl 1: 291-3.
- Warrell DA, Looareesuwan S, Warrell MJ et al. Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in 100 comatose patients. *N Engl J Med* 1982; 306: 313-9.
- Brewster DR, Kwiatkowski D, White NJ. Neurological sequelae of cerebral malaria in children. *Lancet* 1990; 336: 1039-43.

23. Gachot B, Wolff M, Nissack G, Veber B, Vachon F. Acute lung injury complicating imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Chest* 1995; 108: 746–9.
24. Prakash J, Gupta A, Kumar O, Rout SB, Malhotra V, Srivastava PK. Acute renal failure in falciparum malaria—increasing prevalence in some areas of India—a need for awareness. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2414–6.
25. Mehta KS, Halankar AR, Makwana PD, Torane PP, Satija PS, Shah VB. Severe acute renal failure in malaria. *J Postgrad Med* 2001; 47: 24–6.
26. Watt G, Shanks GD, Phintuyothin P. Prognostic significance of rises in parasitaemia during treatment of falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; 86: 359–60.
27. Anon. Canadian recommendations for the prevention and treatment of malaria among international travellers. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT), Laboratory for Disease Control. *Can Commun Dis Rep* 2000; 26: Suppl 2: 1–42.
28. White NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996; 335: 800–6.
29. Bonington A, Davidson RN, Winstanley PA, Pasvol G. Fatal quinine cardiotoxicity in the treatment of falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 305–7.
30. Bethell DB, Phuong PT, Phuong CX et al. Electrocardiographic monitoring in severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 266–9.
31. Sukontason K, Karbwang J, Rimchala W et al. Plasma quinine concentrations in falciparum malaria with acute renal failure. *Trop Med Int Health* 1996; 1: 236–42.
32. Pittler MH, Ernst E. Artemether for severe malaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 597–601.
33. Tran TH, Day NP, Nguyen HP et al. A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 1996; 335: 76–83.
34. Murphy S, English M, Waruiru C et al. An open randomized trial of artemether versus quinine in the treatment of cerebral malaria in African children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 298–301.
35. Hatz CF. Clinical treatment of malaria in returned travelers. In: Schlagenhauf P eds. *Travelers' malaria*. 1st ed. Hamilton: BC Decker, 2001: 431–45.
36. Blum PG, Stephens D. Severe falciparum malaria in five soldiers from East Timor: a case series and literature review. *Anaesth Intensive Care* 2001; 29: 426–34.
37. Anon. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–8.
38. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1417–21.
39. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1998; 26: 15–23.
40. Wilairatana P, Westerlund EK, Aursudkij B et al. Treatment of malarial acute renal failure by hemodialysis. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 233–7.
41. Day NP, Phu NH, Mai NT et al. The pathophysiologic and prognostic significance of acidosis in severe adult malaria. *Crit Care Med* 2000; 28: 1833–40.
42. Panosian CB. Exchange blood transfusion in severe falciparum malaria – the debate goes on. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 853–4.
43. Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1192–8.
44. White NJ. What is the future of exchange transfusion in severe malaria? *J Infect* 1999; 39: 185–6.
45. Kwiatkowski D, Molyneux ME, Stephens S et al. Anti-TNF therapy inhibits fever in cerebral malaria. *QJ Med* 1993; 86: 91–8.