МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ ПАРАЗИТОЛОГИИ
И ТРОПИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ
имени Е. И. МАРЦИНОВСКОГО

УКАЗАНИЯ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ХИМИОПРОФИЛАКТИКЕ МАЛЯРИИ

МЕДИЦИНА — 1972

gost.e-ecolog.ru

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ ПАРАЗИТОЛОГИИ
И ТРОПИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ
имени Е. И. МАРЦИНОВСКОГО

УКАЗАНИЯ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ХИМИОПРОФИЛАКТИКЕ МАЛЯРИИ

Под редакцией
члена-корреспондента АМН СССР
проф. *Ш. Д. МОШКОВСКОГО*

МОСКВА · «МЕДИЦИНА» · 1972

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ:

Ш. Д. Мошковский, С. А. Рабинович,
Н. Н. Плотников, Н. Н. Духанина,
Н. Н. Озерецковская, Г. Е. Гозодова,
А. Я. Лысенко

5—2—2
Заказное издание

УТВЕРЖДАЮ
Начальник Главного санитарно - эпидемиологического управления Министерства здравоохранения СССР
(А. ПАВЛОВ)
18 мая 1971 г. № 889-71

ВВЕДЕНИЕ

Своевременное и правильное лечение малярии, помимо клинического, имеет и эпидемиологическое значение, так как прекращает передачу инфекции от больных и паразитоносителей. Основой химиотерапии малярии является специфическое воздействие препаратов на малярийных паразитов, вызывающее их гибель или нарушение жизнедеятельности. Результат лечения зависит не только от специфических свойств препарата, но и от его всасываемости, от тяжести инфекции и состояния организма больного и его защитных сил. В случае необходимости специфическую терапию следует дополнять назначением патогенетического лечения.

Специфическое лечение требуется не только в отношении лиц, у которых имеются характерные лихорадочные приступы малярии, но и тех, у кого обнаруживаются паразиты в крови при отсутствии приступов (паразитоносители).

Химиопрофилактика малярии имеет большое значение для защиты контингентов, подвергающихся опасности заражения малярией, и для борьбы с распространением инфекции.

Во многих случаях, особенно в малярийных очагах с интенсивной передачей инфекции, клиническое течение малярии может быть и нехарактерным. В малярийных очагах врач должен помнить о малярии даже при отсутствии типичной клинической картины и проводить тщательное паразитологическое исследование крови, чтобы установить истинную причину болезни. То же следует иметь в

виду в отношении лиц, временно находящихся в тяжелых очагах малярии и принимавших противомалярийные препараты в порядке химиопрофилактики. У таких лиц могут начаться приступы спустя длительное время (до года и свыше).

* * *

Настоящие Указания значительно расширены по сравнению с ранее выпускавшимися в части научного обоснования предлагаемых методик, а также в отношении сведений, необходимых врачам, работающим за рубежом, или лечащим лиц, прибывающих в СССР из пораженных малярией стран. Приведены данные о географическом распространении разных видов возбудителей малярии в мире, об особенностях течения малярии в высокоэндемичных зонах. Использованы материалы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и другие новейшие зарубежные данные, в частности, относящиеся к химиотерапии лекарственноустойчивой малярии. В Указаниях представлены многочисленные схемы применения отечественных и зарубежных препаратов, как новейших, так и давно уже применяющихся. Краткий перечень наиболее употребляемых современных методик лечения неосложненной малярии приведен в приложении 1; особенности лечения осложненных и тяжелых форм даны только в основном тексте. В приложении 2 даны некоторые дополнительные схемы лечения лекарственноустойчивой малярии, не вошедшие в основной текст.

Авторы выражают благодарность К. П. Чагину, Л. И. Прокопенко, Н. Г. Лопухиной, А. И. Немировской, Р. Л. Кузнецову за ценные замечания.

I. КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ПО ПАРАЗИТОЛОГИИ, КЛИНИКЕ И РАСПРОСТРАНЕНИЮ МАЛЯРИИ

1. ВОЗБУДИТЕЛЬ МАЛЯРИИ

Малярия у человека вызывается четырьмя видами плазмодиев: Plasmodium vivax (Grassi et Feletti, 1890); P. (Laverania) falciparum (Welch, 1897); P. malariae (Grassi et Feletti, 1892); P. ovale Stephens, 1922.

Развитие плазмодиев в организме человека протекает по двум линиям: а) размножение в тканевых клетках — тканевая шизогония; б) размножение в эритроцитах — эритроцитарная шизогония. Спорозоиты, проникающие в организм человека при укусе зараженным комаром, попадают в паренхиматозные клетки печени, где они превращаются в так называемые первичные или преэритроцитарные тканевые шизонты (формы, размножающиеся бесполым путем). В клетках печени тканевые шизонты вырастают и делятся на большое число мерозоитов (тканевые мерозоиты). Эти мерозоиты внедряются в эритроциты, в них проходят последовательные циклы бесполого размножения, при котором наряду с шизонтами образуются также и половые формы — гамонты. После открытия тканевого цикла малярийных паразитов человека (в 1948 г.) было высказано предположение, что у всех видов возбудителей малярии человека, кроме P. falciparum, часть тканевых мерозоитов проникает в клетки печени и продолжает размножаться в них (параэритроцитарные тканевые формы); в дальнейшем за счет этих форм возобновляется прекратившееся ранее размножение паразитов в крови, следствием чего являются отдаленные рецидивы. Такое предположение, хотя и объясняет некоторые особенности действия противомалярийных препаратов, но до сих пор не получило прямого подтверждения.

Клинические проявления малярии и, в частности, лихорадочные приступы обусловлены эритроцитарными формами паразита. Развитие паразитов в тканевых клетках характерных клинических симптомов не вызывает.

2. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ МАЛЯРИИ

Общая характеристика течения инфекции

Малярия протекает в виде острых лихорадочных приступов, обычно сопровождающихся ознобом, мышечными и головными болями, болями в области печени и селезенки. По мере развития инфекции увеличивается селезенка и печень. Приступ продолжается 6—8 часов, после чего при обильном поте температура резко падает. В начальной стадии болезни температурная кривая обычно имеет неправильный характер, и лишь через несколько дней возникают характерные приступы. Приступы лихорадки могут повториться ежедневно, через 1 или 2 дня (см. ниже).

При отсутствии лечения или неэффективном лечении приступы продолжаются в течение двух-трех недель, развивается анемия, лейкопения, резко возрастает РОЭ. Затем приступы могут прекратиться. Через разные сроки после прекращения первой серии приступов лихорадка возобновляется. Возобновление приступов в период от 3—4 недель до 2—3 месяцев после прекращения первых проявлений малярии обозначается как ближний рецидив. Эти рецидивы возникают за счет усиления размножения эритроцитарных форм паразита, не прекращавших своего существования.

При трехдневной малярии с короткой инкубацией после первой серии приступов и ближних рецидивов наступает длительный безлихорадочный период, в течение которого паразиты в крови не обнаруживаются, а затем приступы могут возобновляться примерно через 7—11 месяцев от момента заражения. Такие рецидивы обозначаются как отдаленные. Предполагается, что при этих рецидивах возобновление размножения паразитов в крови происходит за счет проникновения тканевых форм в эритроциты (см. стр. 5).

Возобновление приступов (клинический рецидив) всегда связано с размножением паразитов в крови. Появление паразитов в крови на уровне, обнаруживаемом под микроскопом, но не сопровождающееся возобновлением приступов, обозначается как паразитарный рецидив.

Малярия у детей, особенно в раннем возрасте, может протекать атипично, без характерной лихорадки или без повышения температуры, даже при значительном содержании паразитов в крови. Болезнь нередко напоминает гастроэнтерит, менингит, острые респираторные или урологические инфекции, местные и общие гнойные процессы.

Общая характеристика клиники малярии по видовым формам

Малярия, вызываемая P. vivax и P. ovale, обозначается как трехдневная. Форма, вызываемая P. malariae, — как четырехдневная малярия. Форма, вызываемая P. falciparum, носит название тропической малярии. У P. vivax, P. ovale, P. falciparum продолжительность цикла эритроцитарной шизогонии 48 часов, у P. malariae — 72 часа.

Трехдневная малярия, вызываемая P. vivax, — malaria tertiana, встречается как в средних широтах, так и в жарких странах. Температурная кривая в начале болезни может иметь неправильный характер (отсутствуют четко выраженные приступы) — начальная лихорадка. Спустя несколько дней лихорадка принимает четко перемежающийся тип с приступами через день или с ежедневными приступами. Приступы большей частью начинаются до полудня или немного позднее. Течение болезни обычно не является угрожающим, но встречаются и отдельные тяжелые случаи.

Различают несколько групп штаммов P. vivax. Для одной группы штаммов характерно наступление заболевания после короткого инкубационного периода, в среднем 14 дней, появление отдаленных рецидивов через 7—8 и более месяцев после заражения — в СССР такие штаммы обозначаются как «южные». Штаммы P. vivax, вызывающие заболевание после длительного инкубационного периода, равного 8—14 месяцам, обозначаются в СССР как «северные». Встречаются штаммы P. vivax, при заражении которыми у одних лиц заболевание наступает после короткой инкубации, у других — после длительной. Некоторые штаммы возбудителя трехдневной малярии, встречающиеся в зарубежных тропических странах (тихоокеанские штаммы типа Чессон), отличаются короткой инкубацией и частыми рецидивами через короткие промежутки времени на протяжении года и более (см. также стр. 16).

Общая продолжительность заболевания трехдневной малярией при отсутствии лечения или неполноценном лечении $1^1/_2$—2 года, редко до 3 лет и даже более. Крайне редко наблюдается молниеносное течение (см. *Клиника тяжелых форм малярии*, стр. 9).

Трехдневная малярия, вызываемая P. ovale, также имеет доброкачественное течение. Инкубационный период, характер начальной лихорадки те же, что и при трехдневной малярии с короткой инкубацией, вызываемой P. vivax. Од-

нако в отличие от последней ежедневные приступы наблюдаются крайне редко; приступ развивается преимущественно вечером или ночью. Наблюдаются отдаленные рецидивы. Эта форма малярии легче поддается специфическому лечению, чем трехдневная малярия, вызванная P. vivax.

Четырехдневная малярия — malaria quartana (возбудитель P. malariae). Обычно протекает доброкачественно. Инкубационный период 21—24 дня, иногда затягивается до 5—6 недель. Приступы повторяются через 2 дня на третий; иногда они возникают 2 дня подряд, а затем наступает день, свободный от приступа. Очень редко лихорадка носит ежедневный характер. Приступы легко прекращаются под действием противомалярийных средств, но при недостаточном лечении наступают рецидивы иногда с многолетними перерывами. Описаны рецидивы через 10—45 лет и более от начала болезни.

При четырехдневной малярии в ряде тропических стран, преимущественно у детей, отмечаются осложнения со стороны почек — нефрит или нефрозо-нефрит.

Тропическая малярия — malaria tropica (возбудитель P. falciparum). Этой форме свойственно более тяжелое, нередко злокачественное течение. Инкубационный период 9—16 дней. В начале болезни температура может не снижаться в течение 8—10 дней, и лишь затем лихорадка принимает перемежающийся характер. Однако при этой форме малярии наблюдается меньшая правильность температурной кривой по сравнению с трех- и четырехдневной малярией. Приступы обычно наступают ежедневно, реже — через день; может быть даже два приступа в день. Озноб часто отсутствует или отмечается легкое познабливание. Приступы сопровождаются резкой мышечной и головной болью, тошнотой, рвотой, иногда расстройством стула.

Специфическое лечение тропической малярии в раннем периоде болезни дает быстрый эффект. Но при малейшем промедлении могут внезапно развиться угрожающие жизни больного нарушения, устранение которых требует комплексной интенсивной терапии.

При отсутствии своевременного и правильного лечения тропическая малярия, в особенности при первожизненном заражении, часто принимает тяжелое, злокачественное течение. Могут развиться церебральные формы (малярийная кома, менингоэнцефалит, малярийный психоз и др.), септическая форма с массивной паразитемией и тяжелыми поражениями сердечно-сосудистой системы, алгидная форма с

тяжелейшей сосудистой недостаточностью (холероподобное течение), билиозная лихорадка с диффузным поражением печени, почечная форма, геморрагическая форма, острая молитическая анемия и др.

Рецидивы тропической малярии обычно наступают через короткие промежутки времени. При отсутствии лечения паразитоносительство может продолжаться около года и более.

Клиника тяжелых форм малярии

Из тяжелых проявлений малярийной инфекции необходимо выделить следующие клинические формы, требующие особо активной терапии: коматозная и алгидная формы — при тропической малярии, молниеносная форма — при трехдневной. Тяжелым осложнением тропической малярии является гемоглобинурийная лихорадка.

Тропическая коматозная малярия наблюдается чаще в свежих, нелеченых случаях заболевания. Нередко коме предшествует вялость, сонливость, иногда резкая головная боль. В клиническом течении коматозной малярии различают три периода.

Первый — период сомноленции, оглушенности психики. Больной вял, на вопросы отвечает неохотно, легко засыпает во время исследования. Сухожильные рефлексы не изменены или повышены.

Второй — период сопора — более глубокая спячка со слабыми проблесками сознания. Сухожильные рефлексы часто повышены, выражены патологические рефлексы Бабинского, Гордона, Оппенгейма; иногда возникают судороги.

Третий период — глубокая кома с полным выключением сознания. Сухожильные рефлексы повышены; патологические рефлексы обычно выражены, нередки судороги; при далеко зашедшей коме рефлексы понижены или наблюдается полная арефлексия.

Первые два периода могут быть очень короткими; один из них (преимущественно второй) может полностью выпасть.

В крови обнаруживаются кольца P. falciparum, часто в очень большом количестве; наряду с мелкими кольцами можно обнаружить и более взрослые стадии паразита — крупные кольца и шизонты, а также морулы и лейкоциты-

пигментофаги. При полной коме нередко наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз.

Истинная коматозная форма — осложнение только тропической малярии. Коматозная малярия часто остается нераспознанной, диагностируется ошибочно как апоплексия мозга, уремическая или диабетическая кома, менингоэнцефалит немалярийной этиологии, на юге — как солнечный удар.

Тропическая алгидная малярия — очень редкая форма. Больной безучастен, черты лица заострены, сознание чаще сохранено, пульс нитевидный, кожа покрыта холодным липким потом, температура понижена, иногда наблюдаются поносы; сухожильные рефлексы чаще понижены и нередко полностью отсутствуют. В крови те же изменения, как и при коматозной тропической малярии.

Гемоглобинурийная лихорадка — редкое осложнение тропической малярии, в основе которого лежит острый гемолиз. Развивается в большинстве случаев после приема хинина. Как правило, возникает у лиц, страдающих генетически обусловленной повышенной чувствительностью эритроцитов в результате дефицита в них фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФД). Эта аномалия эритроцитов наблюдается преимущественно у негров, а также у представителей некоторых других этнических групп в ряде районов Средиземноморья и Закавказья (в Азербайджане, Армении). Повышенная чувствительность эритроцитов к гемолитическому действию такого же механизма, как и в отношении хинина, отмечена при приеме примахина и близких к нему препаратов. жаропонижающих средств, анальгетиков, сульфаниламидов, сульфонов и некоторых растительных продуктов, в том числе при употреблении в пищу конских бобов в недостаточно проваренном виде (фавизм).

Болезненные проявления развиваются обычно в первые 6 часов после приема хинина. Повышается температура, появляются боли в пояснице и в области селезенки, рвота, икота, боли под ложечкой и в области печени, головная боль. Моча приобретает цвет черного кофе (отсюда название blackwater fever — «лихорадка с черной мочой»), содержит гемоглобин, эритроциты, гиалиновые и зернистые цилиндры, белок (до 10—20%). Быстро развивается гемолитическая желтуха. Со стороны крови наблюдается резкое уменьшение количества гемоглобина и эритроцитов, нейтрофильный лейкоцитоз. Выделение темной мочи длит-

ся обычно 1—3 суток. В тяжелых случаях может наступить анурия, как исход тромбо-геморрагического синдрома. Летальность при гемоглобинурийной лихорадке достигает 30% и выше.

Трехдневная молниеносная малярия встречалась лишь в прошлом и то крайне редко, наблюдалась обычно в весенние месяцы.

Чаще поражались дети 4—12 лет. Первые приступы малярии протекали типично, но часто с головными болями. Ухудшение возникало внезапно при очередном приступе, проявляясь нестерпимой головной болью (со стонами, судорогами, пеной у рта). Смертельный исход наступал нередко спустя 5—6 часов. В крови при жизни и тотчас же после смерти обнаруживались P. vivax в умеренном или большом количестве. Спустя сутки и свыше паразиты при вскрытии обнаруживались с трудом, иногда их легче было найти в крови из локтевой вены. При дифференциальном диагнозе приходилось исключать острые отравления.

Особенности течения малярии в высокоэндемичных зонах

В субтропических и тропических странах, где имеет место интенсивная передача малярии, обычно бывает распространено 2 или 3 вида малярийного паразита, и население с раннего возраста многократно заражается ими. При этом течение малярии, вызванной одним видом паразита, может изменять клиническую картину, типичную для инфекции, вызываемой другим видом паразита.

С другой стороны, многократные повторные заражения одним и тем же видом паразита в связи с развивающимся иммунитетом приводят к стиранию клинической картины болезни. Она протекает при низкой численности паразитов в крови и слабо выраженной спленомегалии. В дальнейшем инфекция может протекать без повышения температуры, с периодическим появлением в крови незначительного количества паразитов (см. также *Паразитоносительство,* стр. 14). Поэтому взрослое население высокоэндемичных очагов не дает тяжелых проявлений малярийной инфекции и редко нуждается в срочном активном специфическом лечении. Однако и у этих контингентов, обладающих частичным иммунитетом, малярия продолжает подтачивать здоровье, снижает работоспособность, что резко отражает-

ся на экономике и общем развитии пораженных малярией стран.

Местные жители высокоэндемичных очагов малярии при выезде в немалярийные местности начинают терять иммунитет и, если они через некоторое время возвращаются в очаг и вновь заражаются, малярия у них может протекать в тяжелой форме. Такие контингенты должны находиться под тщательным наблюдением, и при первых проявлениях малярии им следует проводить полноценное специфическое лечение во избежание развития тяжелой формы болезни и даже смертельного исхода.

Взрослые, прибывающие в тяжелый малярийный очаг из местностей, свободных от малярии, не обладают иммунитетом к этой инфекции в отличие от местного взрослого населения. Поэтому они могут заболевать малярией (особенно тропической) в тяжелейшей форме, которая при отсутствии своевременной диагностики и правильного лечения может привести больного к гибели в кратчайший срок.

Если лица, временно проживающие в очаге малярии, подвергаются химиопрофилактике и затем при возвращении в немалярийную местность перестают принимать препарат, то у них заражение малярией может проявиться с большим запозданием после прекращения приема препаратов (спустя 1 год, а иногда и много позднее) (см. *Химиопрофилактика малярии,* стр. 69). Поэтому при наступлении у таких лиц лихорадочных явлений следует немедленно исследовать их кровь на малярию.

В высокоэндемичных районах особое внимание должно быть обращено на лечение детей и беременных женщин.

Дети в таких очагах начинают заболевать малярией лишь через несколько месяцев после рождения (после того, как у них исчезают антитела, полученные от матери), при этом у них наблюдается тяжелое течение болезни. Особенно тяжело малярия протекает у детей младшего возраста с недостаточностью питания, у которых она нередко приводит к смертельному исходу. У детей школьного возраста клинические проявления инфекции отмечаются реже и в менее выраженной форме, но тем не менее малярия задерживает их физическое развитие и способствует снижению успеваемости.

В период беременности ранее приобретенный иммунитет к малярии значительно снижается, проявления инфекции становятся более частыми, носят более выраженный

характер, развивается тяжелая анемия, что не проходит бесследно для женщин и для плода (см. также *Лечение малярии у беременных,* стр. 54).

Врожденная малярия

Наблюдаются крайне редкие случаи заражения малярией во внутриутробном периоде. Дети рождаются недоношенными, с увеличенной селезенкой. Плазмодии могут обнаруживаться в крови ребенка тотчас после рождения, в исключительных случаях — спустя недели или месяцы после рождения. Заболевание проявляется желтухой, анемией, иногда лихорадкой неправильного типа. Приступы нередко сопровождаются судорожными припадками.

Прививная малярия

С лечебной целью прививают трехдневную малярию больным нейросифилисом, шизофренией, а также больным с нефротическим синдромом и облитерирующим эндартериитом. При заражении таких больных через укус комаров инфекция протекает как естественная. При заражении кровью, содержащей P. vivax, приступы появляются тем раньше, чем больше было введено паразитов. Приступы прекращают по показаниям, зависящим от состояния больного, назначением противомалярийных препаратов; иногда приступы прекращаются спонтанно. При заражении кровью отдаленных рецидивов не бывает.

Передача малярии кровью может возникнуть после переливания или внутримышечного введения крови доноров, которые находились в состоянии паразитоносительства (стр. 14), а также при использовании для инъекций плохо обработанных шприцев и игл после манипуляций у больных малярией или паразитоносителей.

Наиболее часто встречается прививная четырехдневная малярия, развивающаяся после переливания крови от доноров, переболевших этой формой малярии много лет назад. У таких доноров-паразитоносителей содержание паразитов в крови может быть столь незначительным, что они не обнаруживаются даже при просмотре нескольких толстых капель крови. Клинические проявления прививной четырехдневной малярии могут возникнуть в сроки от не-

скольких недель до нескольких месяцев после переливания крови.

Передача малярии новорожденному с кровью матери может произойти во время акта родов в результате механического повреждения плаценты или в момент перевязки пуповины. Заболевание новорожденного проявляется через 9—16 дней, протекает атипично.

Наиболее опасна гемотрансфузионная тропическая малярия.

3. ПАРАЗИТОНОСИТЕЛЬСТВО

На протяжении малярийной инфекции могут наблюдаться периоды, в течение которых наличие малярийных паразитов в крови больного не вызывает лихорадочных приступов. Такое состояние обозначается как паразитоносительство.

Дети дошкольного возраста даже при высокой численности паразитов в крови могут быть очень подвижны и не предъявлять никаких жалоб. Нередко у них при этом температура повышается, но без характерной периодичности и без типичных проявлений малярийного приступа.

В тяжелых очагах малярии у взрослых, подвергающихся повторному заражению и обладающих выраженным иммунитетом, паразиты могут периодически обнаруживаться в крови в небольших количествах без повышения температуры.

Паразитоносительство может наблюдаться и в течение некоторого времени после прекращения последних приступов малярии. При четырехдневной малярии этот бессимптомный заключительный период инфекции у части больных затягивается на многие годы.

Паразитоносители могут представлять большую эпидемиологическую опасность, так как из-за отсутствия приступов они не обращаются за медицинской помощью, не лечатся и иногда в течение длительного периода служат источником инфекции.

С общемедицинской точки зрения следует иметь в виду, что паразитоносительство может сочетаться с повышением температуры, вызванным другими причинами. Такое сочетание лихорадочных явлений с наличием малярийных паразитов в крови может привести к неправильному диагнозу — «малярийный приступ» — и отвлечь внимание врача от истинной природы болезни, требующей специфической

антибактериальной терапии или срочного хирургического вмешательства. Поэтому при обнаружении малярийных паразитов в крови у лихорадящего больного, проживающего в высокоэндемичном районе или прибывшего из него, врач должен придерживаться основного правила — при постановке диагноза не ограничиваться данными лабораторного исследования, а проводить полноценное обследование больного по всем органам и системам, и, наряду с противомалярийным, назначить соответствующее лечение.

В очагах, в которых ведется организованная борьба с малярией, паразитоносители подлежат специфическому лечению наравне с лихорадящими больными.

4. ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ МАЛЯРИИ

Границы распространения малярии зависят в первую очередь от температуры наружного воздуха, так как при температуре ниже 16° возбудитель в комаре не развивается. Развитие P. vivax в комаре может протекать при более низкой температуре, чем у других видов малярийных паразитов. Поэтому его ареал по географической широте и по высоте над уровнем моря больше, чем у других видов малярийных паразитов.

В период наиболее широкого распространения трехдневная малярия встречалась в СССР и в зарубежных странах на территориях, лежащих от 64° с. ш. до 32° ю. ш., кроме Западной и Центральной Африки, где местное население обладает, по-видимому, обусловленной генетически невосприимчивостью к P. vivax.

В этих пределах P. vivax может и в настоящее время распространяться практически везде, где имеются водоемы, в которых выплаживаются малярийные комары.

Штаммы P. vivax с длительной инкубацией встречаются преимущественно в местностях, где период передачи малярии человеку ограничен 1—2 месяцами[1]. В местностях, где этот период продолжается 3—5 месяцев и свыше, распространены преимущественно штаммы P. vivax с короткой инкубацией, встречаются также штаммы как с одним, так и с другим типом инкубации — короткой

[1] О периодах малярийного сезона см. ссылки на стр. 77, 81.

или длительной. На сравнительно небольшой территории (Новая Гвинея, острова южной части Тихого океана и, вероятно, острова Малайского архипелага) распространены штаммы P. vivax типа Чессон (см. стр. 7).

Географическое распространение P. falciparum более ограничено по сравнению с P. vivax, так как для развития этого вида в комаре требуется более высокая температура воздуха.

Граница возможного распространения P. falciparum в северном полушарии проходила по 45—54° с. ш., в южном — по 20° ю. ш. В настоящее время P. falciparum встречается преимущественно в тропических странах.

Границы распространения P. malariae примерно совпадают с границами распространения P. falciparum. Этот вид паразита встречается значительно реже, чем P. vivax и P. falciparum. Наиболее широко распространен в Тропической Африке.

Границы распространения P. ovale до сих пор окончательно не определены. Этот вид обнаруживается в основном в Тропической Африке (наиболее часто вдоль северного побережья Гвинейского залива), единичные случаи описаны на о. Новая Гвинея, о. Филиппины, в Таиланде и Южном Вьетнаме.

В СССР малярия в настоящее время практически ликвидирована. Отдельные остаточные очаги с местными случаями трехдневной малярии встречаются лишь в южных республиках страны. Значительная часть случаев малярии, которые регистрируются в последние годы, являются завозными из стран Африки и Юго-Восточной Азии.

В странах Европы малярия имеет, как правило, завозное происхождение.

Африка. Наиболее тяжелые очаги малярии встречаются в странах Тропической Африки. Передача инфекции во многих очагах происходит с небольшими колебаниями в течение круглого года. В ряде стран этой зоны практически все население, за исключением жителей высокогорных местностей, поражено малярией. Этому способствует недостаточность либо полное отсутствие мероприятий по борьбе с малярией. Преобладающим видом является P. falciparum; широко распространен P. malariae, реже встречается P. ovale, P. vivax обнаруживается очень редко.

На территории африканских стран, лежащих на побережье Средиземного моря, в их прибрежной зоне, переда-

ча малярии может происходить только в летние месяцы. Риск заражения здесь значительно меньше, чем в Тропической Африке. Наиболее вероятно заражение приезжих P. vivax и P. falciparum в сельской местности.

В оазисах Сахары условия для распространения малярии неблагоприятны вследствие ограниченности мест выплода комаров. Однако в отдельные годы могут происходить эпидемические вспышки. Преобладающий вид — P. vivax.

Азия. В юго-Восточной Азии малярия широко распространена, но уровень пораженности населения значительно различается в разных странах и в большинстве из них ниже, чем в наиболее пораженных зонах Африки. В некоторых больших городах и в отдельных районах возможность заражения малярией незначительна. Наиболее высока пораженность населения малярией в Бирме, Южном Вьетнаме, Камбодже, Лаосе и на о. Новая Гвинея, а также в тех районах ДРВ, Таиланда, Малайзии, Индонезии, Филиппин и республики Бангладеш, где не проводятся мероприятия по ликвидации малярии. Сезон передачи малярии в этих странах длительный, а в некоторых местностях передача может происходить в течение всего года. Широко распространены P. vivax и P. falciparum; P. malariae имеет второстепенное значение. Риск заражения для приезжих значителен, особенно в сельской местности.

На о. Шри Ланка малярия была в основном ликвидирована, но с 1967 г. началась эпидемия, вызванная P. vivax, охватившая весь остров, которая не ликвидирована и до настоящего времени.

В Индии достигнуты значительные успехи в борьбе с малярией, но в отдельных районах (штат Ассам) малярия еще широко распространена.

В Пакистане, Иране, Ираке, Афганистане уровень распространения малярии значительно варьирует в различных местностях; есть районы практически свободные от малярии. Сезон передачи длительный. Широко распространены P. falciparum и P. vivax. Риск заражения для приезжих может быть значительным в сельских местностях и в городах юга первых трех стран.

В странах, расположенных на Аравийском полуострове, малярия распространена довольно широко, но очень неравномерно. Заболеваемость высока в предгорьях и горных долинах юго-западной части Аравийского полуострова, где основным видом является P. falciparum. В горных районах

пораженность населения невысокая, преобладает P. vivax. В прибрежных районах малярия носит эпидемический характер. Риск заражения особенно высок при пребывании в сельской местности. В пустынных местностях малярия практически отсутствует.

В странах, расположенных на побережье Среднего моря — Турция, Сирия, Ливан, Иордания, Израиль, распространение малярии ограничено вследствие проведения противомалярийных мероприятий. Встречается P. vivax, иногда P. falciparum. Риск заражения незначителен даже в сельской местности.

Центральная и Южная Америка. В странах Центральной и Южной Америки и на островах Карибского моря по температурным условиям передача малярии может происходить на большей части территории в течение всего года. Однако вследствие особенностей биологии переносчиков интенсивность передачи малярии в этих странах всегда была ниже, чем в Африке. Наиболее распространенным видом возбудителя является P. vivax; на втором месте стоит P. falciparum, являясь преобладающим видом только в бассейне р. Амазонки; P. malariae встречается редко. В настоящее время в этих странах широко проводятся мероприятия по борьбе с малярией. В большинстве местностей достигнуты значительные успехи, но в отдаленных сельских районах положение не может считаться удовлетворительным.

Северная Америка. В США малярия практически ликвидирована, однако наблюдается интенсивный завоз из тропических стран, особенно из Юго-Восточной Азии и, в частности, из Южного Вьетнама.

Австралия. Даже в годы широкого распространения малярия была эндемична только в северной части страны. В настоящее время она практически ликвидирована, но завоз этой инфекции постоянно происходит, преимущественно из Юго-Восточной Азии.

II. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ МАЛЯРИИ

1. ТИПЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Тип действия противомалярийного препарата определяется стадией жизненного цикла малярийного паразита, на которую это действие направлено (исключительно или преимущественно). Эффективность препарата характеризуется степенью чувствительности паразита к нему. Чувствительность разных видов малярийных паразитов к разным препаратам неодинакова.

Чувствительность к препаратам может резко различаться и у разных штаммов одного и того же вида (см. стр. 55).

Различают следующие типы действия противомалярийных препаратов.

Шизотропное действие. Направлено на бесполые формы паразита. Это действие может быть гематошизотропным[1], направленным на эритроцитарные шизонты, или гистошизотропным, направленным на тканевые шизонты.

Из современных противомалярийных препаратов гематошизотропное действие наиболее выражено у производных 4-аминохинолина — хлорохин, амодиахин, плаквенил; оно свойственно акрихину, бигумалю, хлоридину, хинину.

Гистошизотропным действием обладают хлоридин и бигумаль, активные в отношении первичных тканевых форм, и производные 8-аминохинолина — хиноцид и примахин, действующие также на параэритроцитарные формы.

Гамотропное действие. Направлено на половые формы, образующиеся в результате эритроцитарной шизогонии. Это действие может приводить к непосредственной гибели гамонтов в крови больного (или паразитоносителя) — гамонтоцидный эффект либо к повреждению гамонтов, которое обусловливает нарушение спорогонии в комаре — гамостатический эффект. При этом или у паразита не наступает оплодотворение из-за прекращения эксфлагелляции[1] — *дисфлагеллирующее действие*, или оплодотворение имеет место, но ооцисты оказываются нежизнеспособными и спорозоиты не образуются — *спорон-*

---

[1] Обычно обозначается сокращенно — шизотропное действие.

[2] Эксфлагелляция — формирование в желудке комара зрелых мужских половых клеток (имеющих форму жгутов), оплодотворяющих женские гаметы.

тоцидное действие. Хиноцид и примахин действуют гамонтоцидно, а при небольших дозах и в начальной стадии всасывания больших доз — дисфлагеллирующе; хлоридин и бигумаль обладают споронтоцидным действием.

Как вытекает из приведенных примеров, один и тот же противомалярийный препарат может обладать несколькими типами действия. Так, бигумаль и хлоридин действуют как шизотропно, так и споронтоцидно. Хиноцид и примахин действуют на тканевые формы паразита и на гамонты (а также на эритроцитарные шизонты, но в дозах, близких к токсичным).

Специфическое действие препаратов определяется нарушением метаболизма паразитов или повреждением их структур. Механизм этих нарушений различен для препаратов разных химических групп. Этим обусловлена разная чувствительность паразитов разных видов, их разных стадий и разных возрастных форм к отдельным препаратам. Возникающие разнотипные повреждения ядра, цитоплазмы, изменения состояния пигмента и т. д. выявляются в окрашенных препаратах. Нарушения ультраструктур клетки паразита обнаруживаются под электронным микроскопом.

Действие на одни и те же стадии паразита может осуществляться препаратами разного механизма действия.

2. ОПИСАНИЕ ПРЕПАРАТОВ [1]

Действующим началом противомалярийных препаратов являются сложные органические основания. В виде основания выпускается только хлоридин. Остальные препараты выпускают в виде солянокислых, фосфорнокислых или сернокислых солей. Для препаратов, выпускаемых в виде солей, дозы рассчитываются либо по весу соли препарата, либо по весу основания, что должно всегда учитываться при расчете назначаемых доз.

ХЛОРОХИН — Chlorochinum (**Делагил** [2], **Резохин, Хингамин** [3], Aralen, Artrochin, Avloclor, **Chloroquine, Chloro-**

[1] В разделе приводятся только основные синонимы названий противомалярийных препаратов; более полный перечень синонимов дан в приложении 4 (стр. 90).

[2] Аптечную сеть СССР в основном обеспечивают дифосфорнокислой солью хлорохина, поступающей из Венгерской Демократической Республики под названием Делагил, поэтому в последующих разделах этот препарат именуется Делагилом.

[3] Под этим названием хлорохин разрешен к производству в СССР.

quini Diphosphas) — 4-(1-метил-4′-диэтиламинобутиламино)-7-хлорхинолина дифосфат, содержит 60% основания.

Белый кристаллический порошок, без запаха, горького вкуса. Легко растворим в воде при слабокислой реакции (pH 4,5—5,0). Водные растворы стойкие, при стерилизации не меняются. При применении внутрь хлорохин хорошо и быстро всасывается и медленно выводится с мочой.

Хлорохин вызывает быстрое исчезновение из крови бесполых стадий всех видов плазмодиев (через 48—72 часа) и прекращение приступов (через 24—48 часов). Гамонты P. vivax, P. ovale и P. malariae исчезают из крови вскоре после бесполых стадий. Гамонты P. falciparum могут обнаруживаться в крови до 10 дней и более после исчезновения бесполых форм (см. стр. 36).

Хлорохин применяется для лечения острых проявлений всех видов малярии и клинической (личной) химиопрофилактики. При тропической малярии, при достаточной дозировке может обеспечивать радикальное излечение, если штамм паразита чувствителен к нему.

Хлорохин при приеме внутрь в установленных дозах обычно хорошо переносится (в том числе грудными детьми и беременными). Кожа не окрашивается. В некоторых случаях при приеме натощак, преимущественно у детей, а иногда и у взрослых, наблюдаются тошнота и рвота. При очень длительных приемах с целью химиопрофилактики иногда возникают кожный зуд, головная боль, желудочно-кишечные расстройства (чаще при приеме натощак и у детей), кератопатия, нарушение аккомодации, снижение чувствительности сетчатки; уменьшается число лейкоцитов. Эти проявления обратимы и быстро проходят после отмены препарата. Длительное применение больших доз хлорохина может вызвать потерю веса, поражение кожи типа эксфолиативного дерматита, в редких случаях пурпуру, появление серо-голубой окраски ногтей, неба и кожи краев носа, поражение печени, дистрофическое изменение миокарда, поражение сетчатки, вестибулярного нерва. Описаны единичные случаи хлорохинового психоза, прекращавшегося после отмены препарата.

При быстром внутривенном, реже внутримышечном, введении хлорохина может наступить коллапс. Медленное парентеральное введение препарата переносится хорошо.

При нарушении функционального состояния печени, почек и при тяжелых поражениях сердечной мышцы с нару-

шением ритма длительно назначать хлорохин с целью личной химиопрофилактики не рекомендуется.

Устойчивость малярийных паразитов к хлорохину зарегистрирована в Юго-Восточной Азии и в Южной Америке (см. *Устойчивость малярийных паразитов к препаратам*, стр. 55).

Хлорохин выпускается в виде:

а) таблеток по 0,25 г, что соответствует 0,15 г основания хлорохина, и порошка;

б) 5% раствора (хлорохин, делагил) в ампулах по 5 мл, что соответствует 0,15 г основания хлорохина.

НИВАХИН[1] — Nivachinum (Nivaquine B) — хлорохин-сульфат, содержит 76,5% основания.

По типу действия на малярийных паразитов и целям применения не отличается от дифосфорнокислой соли хлорохина. Нивахин выпускается в таблетках по 0,136 г (0,1 г основания), 0,204 г (0,15 г основания), 0,408 г (0,3 г основания), в растворе — ампулы по 1 мл, содержащие по 0,025 г основания (для детей), 0,1 г основания и 0,3 г основания (для взрослых), в свечах, содержащих по 0,15—0.3 г основания, и в сладком сиропе (для детей) во флаконах по 125 мл, содержащих 0,005 г основания в 1 мл раствора.

Нивахин входит также в состав комбинированных таблеток Дарахлор (стр. 33).

АМОДИАХИН[1] — Amodiachinum (Cam-aqi, **Camoquine,** Flavoquine, Fluroquine) — 7-хлор-4(3′-диэтиламино-метил-4′-оксианилино)-хинолина дигидрат дигидрохлорида, содержит 75,8% основания.

Желтый кристаллический порошок, горького вкуса. Растворим в воде. При приеме внутрь быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Накапливается в тканях, постепенно поступая в кровь. Выделяется из организма медленнее, чем хлорохин.

Амодиахин по типу действия на малярийных паразитов и целям применения подобен хлорохину. Превосходит хлорохин по длительности действия после прекращения приема. Парентерально не применяется, так как растворы нестойкие.

Устойчивость P. falciparum к хлорохину распространяется на амодиахин и наоборот. При наличии устойчивости лечение проводится по схемам, принятым для лечения

[1] Препарат зарубежный. СССР не закупает.

малярии, устойчивой к хлорохину (см. *Методика лечения лекарственноустойчивых форм малярии,* стр. 64).

Переносимость амодиахина в применяемых дозах обычно хорошая. Кожа не прокрашивается. Иногда наблюдаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, слюнотечение, понос); в очень редких случаях отмечены нарушения со стороны нервной системы (спазмы, судороги, нарушения координации).

Противопоказания к применению амодиахина те же, что и у хлорохина.

Амодиахин выпускается в таблетках, содержащих по 0,2 г основания.

ГИДРОКСИХЛОРОХИН[1] — Hydroxychlorochinum **(Плаквенил, Plaquenil)**—7-хлор-4-[4-[этил-(2-гидроксиэтил) амино]-1-метилбутиламино]хинолина сульфат. Близок по строению к хлорохину. Содержит основания 77,4%.

Белый или почти белый кристаллический порошок, горького вкуса, без запаха.

Гидроксихлорохин при приеме внутрь быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Распределяется в организме подобно хлорохину. Выделяется с мочой.

По типу действия на малярийных паразитов и целям применения гидроксихлорохин подобен хлорохину; 0,4 г гидроксихлорохина примерно эквивалентно 0,3 г основания хлорохина. Основное преимущество гидроксихлорохина в сравнении с хлорохином — более редко наблюдаемые проявления побочного действия (однако не отличающиеся по характеру и интенсивности).

Устойчивость P. falciparum к хлорохину распространяется на гидроксихлорохин и наоборот. При наличии устойчивости лечение проводится по схемам, принятым для лечения малярии, устойчивой к хлорохину (см. *Методика лечения лекарственноустойчивых форм малярии,* стр. 64).

Переносимость гидроксихлорохина в дозах, применяемых для лечения и химиопрофилактики малярии, обычно хорошая. Побочное действие подобно хлорохину; наблюдается в основном при длительном применении высоких доз для лечения коллагенозов, но реже, чем при хлорохине. Ввиду того что гидроксихлорохин накапливается в печени, необходима осторожность при длительном назначении ли-

---

[1] Гидроксихлорохин выпускается под названием Плаквенил, и в последующих разделах этот препарат будет именоваться Плаквенилом.

цам с болезнями печени (хотя специфические изменения печени под действием гидроксихлорохина не описаны).

Основные противопоказания к применению гидроксихлорохина те же, что и у хлорохина (стр. 21). Противопоказан также при псориазе и в сочетании с препаратами, вызывающими дерматит.

Гидроксихлорохин выпускается в таблетках по 0,2 г.

АКРИХИН — Acrichinum (Acriquine, **Atebrin**, Chinacrine, **Mepacrine, Mepacrini Hydrochloridum**) — 2-метокси-6-хлор-9-(1-метил-4-диэтиламинобутиламино)-акридина дигидрохлорид, содержит 75,8% основания.

Мелкокристаллический порошок интенсивно-желтого (канареечного) цвета, очень горький на вкус. Растворяется в воде (20°) до 3%, при подогревании — до 4—5% и выше. При приеме внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Кумулируется, выделяется медленно.

Акрихин по типу действия и целям применения подобен хлорохину и другим препаратам той же группы — амодиахину, плаквенилу. Вытеснен этими препаратами, так как они более активны и не прокрашивают кожу.

Акрихин обычно хорошо переносится, в том числе беременными и детьми. Наблюдающиеся иногда диспепсические явления (тошнота, рвота, головная боль) чаще отмечаются при индивидуальной непереносимости или при высокой температуре, связанной с малярийным приступом. Окрашивает кожные покровы в желтый цвет. Это окрашивание безвредно и не связано с поражением печени. Оно держится в течение всего периода лечения или профилактики акрихином и еще несколько недель спустя.

При передозировке акрихина и в редких случаях при индивидуальной непереносимости, плохом выделении из организма у лиц с неустойчивой психикой (чаще при парентеральном введении) могут наступить кратковременные психические расстройства в виде: а) скоропреходящего «акрихинного опьянения», которое выражается в двигательном и речевом возбуждении и некоторой потере ориентировки на протяжении одного — нескольких часов; б) «акрихинного психоза», с галлюцинациями, возбуждением или депрессией и другими синдромами. Длительность этих расстройств обычно не превышает недели; затем они бесследно исчезают. Иногда появляются высыпания, сходные с плоским лишаем, серая окраска ногтей и отдельных участков неба. При этих осложнениях лечение акрихином необходимо прекратить. Больному вводят большие коли-

чества жидкости для быстрейшего выведения акрихина из организма, назначают глюкозу, успокаивающие средства, теплые ванны.

Акрихин противопоказан лицам с психическими заболеваниями, а также больным, у которых и раньше наблюдались нервные явления при приеме этого препарата. Детям вводить акрихин следует с большой осторожностью. Относительными противопоказаниями являются неустойчивость психики, нарушение выделительной функции почек (гипостенурия, анурия, азотемия), холемия, чрезвычайно резкое прокрашивание кожных покровов, связанное с предшествовавшим длительным применением акрихина и задержкой его выделения с мочой. Нельзя применять акрихин одновременно или за небольшой срок до назначения примахина или хиноцида (см. *Примахин* стр. 33).

В годы массового применения акрихина устойчивость малярийных паразитов к нему не наблюдалась. Штаммы P. falciparum с множественной устойчивостью не поддаются действию акрихина (см. *Устойчивость малярийных паразитов к препаратам,* стр. 55). Лечение в таких случаях проводят по схемам, принятым для лечения малярии, устойчивой к хлорохину (см. *Методика лечения лекарственноустойчивых форм малярии,* стр. 64).

Акрихин выпускался в СССР в виде порошка для приготовления раствора, таблеток по 0,1 г (для взрослых) или 0 05 г (для детей), сладкого драже по 0,05 г (для детей).

Раствор акрихина готовится ex temporе. За рубежом акрихин выпускается преимущественно под названием Атебрин и Мепакрин.

ХИНИН[1] — Chininum — алкалоид коры хинного дерева; может производиться синтетически. По химическому строению представляет собой [6′-метоксихинолил-(4′)]-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинол.

С противомалярийной целью применяют соли хинина.

Хинина гидрохлорид — Chinini hidrochloridum (**Chininum hydrochloricum, Chininum muriaticum,** Quinini hydrochloridum), содержит 82% основания. Бесцветные блестящие шелковидные иголочки или белый мелкокристаллический порошок, без запаха, очень горького вкуса. Выветривается, под действием света желтеет. Мало растворим в холодной воде (1:30), легко — в кипящей воде (1:1).

---

[1] В данном разделе и в последующих представлены материалы, относящиеся только к противомалярийному действию хинина.

Хинина дигидрохлорид — Chinini dihydrochloridum **(Chininum dihydrochloricum),** содержит 72,3% основания. Бесцветный кристаллический порошок или бесцветные кристаллы, без запаха, очень горького вкуса. Под действием света желтеет. Легко растворим в воде (1:0.6).

Растворы хлорида и дигидрохлорида хинина стерилизуют при 100° в течение 30 минут.

Хинина сульфат — Chinini sulfas **(Chininum sulfuricum**, Quinini sulfas), содержит 74% основания. Бесцветные блестящие шелковистые кристаллы или белый кристаллический порошок, без запаха, очень горького вкуса. Под действием света желтеет. Мало растворим в холодной воде (1:800), растворим в кипящей воде (1:25) и в воде, подкисленной минеральной кислотой.

Хинин и его соли хорошо и быстро всасываются при приеме внутрь. Всасывание в основном происходит в верхнем отделе тонкого кишечника и поэтому не нарушается даже при поносе. Быстро выводится из организма и после прекращения приема его содержание в крови быстро падает.

По типу действия в отношении малярийных паразитов подобен хлорохину. В настоящее время в обычных случаях применяется редко, так как по своим лечебным свойствам он уступает хлорохину и другим синтетическим противомалярийным препаратам. Однако в связи с появлением в ряде районов земного шара (Южная Америка, Юго-Восточная Азия) штаммов P. falciparum, устойчивых к хлорохину, и с множественной устойчивостью (см. *Устойчивость малярийных паразитов к препаратам,* стр. 55), сохранивших зачастую чувствительность к хинину, этот препарат необходимо иметь в арсенале противомалярийных средств.

Хинин нередко вызывает побочные явления: шум в ушах, головокружение, рвоту, сердцебиение, дрожание рук, бессонницу, маточные кровотечения. Лучше переносится при одновременном назначении кофеина, бромистого кальция, аспирина. На здоровое сердце длительное применение терапевтических доз хинина не оказывает неблагоприятного влияния. При идиосинкразии к хинину уже минимальные дозы могут вызывать эритему, крапивницу, эксфолиативный дерматит, скарлатиноподобную сыпь, маточные кровотечения, гемоглобинурийную лихорадку. От больших доз хинина наблюдались токсические проявления — слепота, понижение слуха, резкая головная боль и другие наруше-

ния со стороны нервной системы и даже смерть при явлениях коллапса (при приеме 6 г и более). При амаврозе рекомендуется папаверин, кофеин, при коллапсе — возбуждающие средства. При наступлении резко выраженного побочного действия применяются хлористый кальций, димедрол, эфедрин.

Хинин противопоказан при идиосинкразии (особенно опасно внутривенное вливание хинина), а также лицам с врожденной аномалией эритроцитов — дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (см. стр. 10), больным с гемоглобинурийной лихорадкой, при заболеваниях среднего и внутреннего уха. Относительными противопоказаниями являются декомпенсация сердечно-сосудистой системы, поздние месяцы беременности; при применении хинина в более ранние сроки беременности необходима осторожность во избежание выкидыша (см. *Лечение малярии у беременных*, стр. 54).

Гидрохлорид и сульфат хинина выпускаются в виде порошка, в таблетках или в капсулах по 0,25 и 0,5 г. Хранящиеся продолжительное время таблетки следует употреблять после предварительного установления их растворимости в воде; в случае плохой растворимости перед употреблением их необходимо растолочь.

Дигидрохлорид хинина выпускается в виде порошка и 50% раствора в ампулах по 1 мл.

Для инъекций применяется дигидрохлорид хинина — 50—25% раствор.

ХЛОРИДИН — Chloridinum (Тиндурин, **Daraprim**, Malocide, **Pyrimethamine**, Pyrimethaminum) — 2,4-диамино-5-*пара*-хлорфенил-6-этил-пиримидин.

Белый кристаллический порошок, без запаха и вкуса. Нерастворим в воде. Медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте. Медленно выводится из организма. Может выделяться с грудным молоком.

Хлоридин активен в отношении бесполых эритроцитарных форм всех видов плазмодиев, но уступает хлорохину и другим препаратам из группы 4-аминохинолина, так как действует медленнее. Обладает некоторым действием на преэритроцитарные тканевые формы. Вызывает повреждение гамонтов всех видов плазмодиев, действуя спороноцидно (см. стр. 19), вследствие чего развитие паразита в комаре не достигает стадии спорозоитов.

Хлоридин может применяться для лечения острых проявлений малярии в сочетании с быстродействующими пре-

паратами из группы 4-аминохинолинов (хлорохин и т. п.). В основном является профилактическим препаратом, так как длительное время — до 2 недель — сохраняет свою активность в организме; может назначаться для личной химиопрофилактики. Благодаря способности выделяться с молоком матери хлоридин может до известной степени предупреждать заболевание новорожденных малярией. Обладает споронтоцидным действием в отношении всех видов малярийного паразита, тем самым обезвреживая зараженных лиц как источников инфекции (см. *Общественная химиопрофилактика,* стр. 77).

Хлоридин в сочетании с сульфаниламидами и хинином применяется для лечения и химиопрофилактики малярии, вызываемой штаммами P. falciparum, устойчивыми к хлорохину, и с множественной устойчивостью (стр. 65).

В большинстве случаев хлоридин хорошо переносится в дозах, применяемых для лечения и химиопрофилактики. Могут наблюдаться головная боль, головокружение, боли в сердце, диспепсические явления, снижение количества гемоглобина, которые после прекращения лечения быстро проходят.

Хлоридин обладает выраженным антифолиевым действием и его длительное применение или превышение доз может сопровождаться выраженным соответствующим авитаминозом; основные проявления: мегалобластическя анемия и реже лейкопения. Отмена хлоридина и назначение фолиевой кислоты приводят к восстановлению нормального состава крови. Имеющиеся в литературе сообщения о тератогенном действии хлоридина относятся к экспериментам на животных при дозах на единицу веса, во много раз превышающих рекомендуемые при лечении и химиопрофилактике малярии.

Хлоридин противопоказан при болезнях крови и кроветворных органов, почек.

Устойчивость к хлоридину легко возникает у всех видов плазмодиев, что ограничивает его широкое применение (см. *Устойчивость малярийных паразитов к препаратам,* стр. 55).

Хлоридин выпускается в виде основания в порошке и в таблетках по 0,025, 0,01 и 0,005 г. За рубежом для детей хлоридин выпускают также во фруктовом сиропе (Daraprim in elixir): каждые 5 мл сиропа содержат 6,25 мг препарата. За рубежом хлоридин выпускается преимущественно под названием Пириметамин и Дараприм. Входит в

состав комбинированных таблеток Дарахлор, Фансидар, Малоприм (стр. 33).

БИГУМАЛЬ — Bigumalum (Biguanide, Biguanil, Chlorguanide, Chlorguanil, **Paludrine**, Proguanide, **Proguanili Hydrochloridum**) — N^1-*пара*-хлорфенил-N^5-изопропилбигуанида гидрохлорид, содержит 86% основания. Ранее выпускался в СССР.

Мелкий кристаллический порошок белого цвета, без запаха, горького вкуса. Мало растворим в воде при комнатной температуре (1%). Относительно быстро всасывается, хорошо и быстро выводится — после приема внутрь обнаруживается в моче к концу первого часа; не кумулируется.

Специфическое действие бигумаля обусловлено его активным метаболитом — триазином.

Бигумаль по типу действия на малярийных паразитов и целям применения подобен хлоридину. Эффект бигумаля наступает медленнее, чем у препаратов из группы 4-аминохинолина (хлорохин, амодиахин и др.) и у акрихина, но быстрее, чем у хлоридина, поэтому при лечении острых проявлений малярии в отличие от хлоридина назначается per se. Однако по длительности действия бигумаль уступает хлоридину. Применение бигумаля в настоящее время ограничено ввиду медленного действия, быстрого выделения из организма и быстрого развития лекарственной устойчивости к нему у всех видов плазмодиев (см. *Устойчивость малярийных паразитов к препаратам*, стр. 55).

Бигумаль малотоксичен. Он хорошо переносится беременными и детьми. При лечении бигумалем у некоторых больных наблюдается временное, скоропреходящее увеличение числа лейкоцитов в периферической крови и появление молодых форм нейтрофилов вплоть до миелоцитов и промиелоцитов, иногда возникают лейкемоидные реакции. В моче могут появляться в небольшом количестве эритроциты.

Длительное применение бигумаля иногда сопровождается потерей аппетита, возможно в результате подавления желудочной секреции; чаще это наблюдается при приеме препарата натощак.

Противопоказания к назначению бигумаля не установлены.

Бигумаль выпускался в СССР в порошке для приготовления раствора и в таблетках белого цвета по 0,1 г (для взрослых) и 0,05 г (для детей).

За рубежом бигуманд выпускается преимущественно под названием Прогуанил или Палюдрин в таблетках 0,1 и 0,3 г.

ЦИКЛОГУАНИЛ ПАМОАТ (эмбонат)[1] (**Camolar,** Chlorguanide triazine pamoate=embonate, Cl 501, Cycloguanil pamoate=embonate) — 4,6-диамино-1-(*пара*-хлорфенил)-1,2 дигидро-2,2-диметил-s-триазин памоат.

Циклогуанил памоат — депо-препарат активного метаболита бигуманя. В хорошо переносимых дозах сохраняет свою активность в организме после однократного введения в мышцу в течение длительного времени (ряд месяцев). Длительность действия обусловлена медленным высвобождением активной молекулы из депо-формы на месте введения препарата. По типу действия на малярийных паразитов циклогуанил памоат не отличается от бигуманя. Представляет интерес в качестве профилактического препарата в связи с длительным периодом действия. Применение ограничено развитием устойчивости и частым появлением абсцесса на месте инъекции.

ХЛОРПРОГУАНИЛ[1] — Chloroproguanilum (Lapudrine) N^1 (3,4-дихлорфенил)-N^5-изопропилдигуанид (хлор-аналог прогуанила=бигуманд), содержит 82% основания.

Хлорпрогуанил близок по своим свойствам к прогуанилу; отличается от последнего более длительным сохранением активности в организме. По типу действия на малярийных паразитов и целям применения подобен прогуанилу. Устойчивость к прогуанилу распространяется на хлорпрогуанил и наоборот.

Хлорпрогуанил выпускается в таблетках по 0,02 г.

ХИНОЦИД — Chinocidum — 6-метокси-8-(4′-аминопентил)-аминохинолина дигидрохлорид содержит 78% основания. Оригинальный советский препарат, близкий к примахину.

Мелкокристаллический порошок, без запаха, светло-оранжевого цвета, умеренного горького вкуса. Темнеет и разлагается при свободном доступе влажного воздуха. Хорошо растворим в холодной воде (1:2).

Хиноцид действует на стадии паразита, за счет которых наступают отдаленные рецидивы (параэритроцитарные тканевые формы). Применяется для предупреждения отдаленных рецидивов трехдневной и четырехдневной малярии, а также для предупреждения проявлений этих форм малярии

[1] Препарат зарубежный. СССР не закупает.

после прекращения личной химиопрофилактики при имевшем место высоком риске заражения. Обладает гамотропным действием в отношении половых форм всех видов плазмодиев. При тропической малярии, в период эффективной заражаемости комаров при наличии переносчика, может быть назначен после окончания лечения хлорохином (и другими препаратами, не действующими на гамонты P. falciparum), для предупреждения распространения инфекции через комара.

Хиноцид при приеме в установленных суточных дозах малотоксичен. Эти дозы не должны превышаться. Побочные явления отмечены главным образом при одновременном приеме хиноцида с другими противомалярийными препаратами — хлорохин, акрихин, хлоридин и хинин, а также у физически ослабленных лиц. Могут наблюдаться головная боль, диспепсические явления, цианоз губ и ногтевого ложа; у отдельных больных иногда наступает раздражение почек и мочевого пузыря (микрогематурия и учащенное мочеиспускание), лекарственная лихорадка, явления гемолиза, умеренная лейкопения или, наоборот, лейкоцитоз. Эти явления быстро проходят после прекращения приема препарата и не требуют проведения специального лечения. У лиц с повышенной чувствительностью к хиноциду, обусловленной врожденной недостаточностью в эритроцитах глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, может развиться острый внутрисосудистый гемолиз (см. *Примахин,* стр. 33).

Противопоказания к применению хиноцида те же, что и у примахина (см. стр. 33). Необходимо тщательное наблюдение при назначении хиноцида пожилым и ослабленным больным. Хиноцид нельзя применять одновременно с акрихином, хлорохином и другими противомалярийными препаратами. После акрихина хиноцид можно назначать только через некоторый срок (см. *Примахин,* стр. 33).

Лекарственная устойчивость малярийных паразитов к хиноциду не отмечена.

Хиноцид выпускается в порошке и в драже по 0,01 и 0,005 г; следует хранить в сухом защищенном от света месте, в герметически закрытых флаконах, так как при доступе света и воздуха он разлагается.

ПРИМАХИН — Primachinum (Avlon, Neo-Quipenyl **Primaquine**) — 6-метокси-8-(4′-амино-1′-метилбутиламино)-хинолина дифосфат, содержит 72% основания. Близок по строению к хиноциду.

Мелкокристаллический порошок ярко-оранжевого цвета, без запаха, горького вкуса. Растворим в воде. При приеме внутрь хорошо и быстро всасывается и быстро выводится из организма.

Примахин по типу действия на малярийных паразитов и целям применения подобен хиноциду; наравне с ним назначается для предупреждения отдаленных рецидивов трехдневной и четырехдневной малярии. Кроме того, применяется для личной химиопрофилактики в комбинации с хлорохином или амодиахином (см. стр. 76 и табл. 30) и per se для общественной химиопрофилактики (см. стр. 77).

Примахин в обычно применяемых дозах переносится хорошо. Следует строго следить за правильностью дозировок маленьким детям. При применении примахина могут наблюдаться боли в животе, диспепсические явления, боли в груди, слабость, цианоз, обусловленный метгемоглобинемией. Эти явления обычно быстро проходят после отмены примахина и не требуют специального лечения.

Побочное действие отмечается при превышении суточных доз или при повышенной чувствительности. Наиболее тяжелые проявления побочного действия примахина, как и хиноцида, — острый внутрисосудистый гемолиз, гранулоцитопения или агранулоцитоз.

Гемолитическое действие обусловлено генетической аномалией — лабильностью эритроцитов, связанной с дефицитом в них или недостаточной активностью глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (см. *Гемоглобинурийная лихорадка,* стр. 10). У лиц, страдающих этой аномалией, острый внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией может развиться при применении примахина в обычных терапевтических дозах; в тяжелых случаях клиническая картина напоминает гемоглобинурийную лихорадку. Поэтому при назначении примахина или хиноцида больным с симптомами анемии или с указанием на лекарственную непереносимость в прошлом, а также при подозрении на возможную аномалию эритроцитов необходимо регулярно исследовать кровь и мочу. При первых признаках изменения цвета мочи, резкого падения гемоглобина или числа эритроцитов примахин и хиноцид следует немедленно отменить.

Гранулоцитопения и агранулоцитоз наблюдаются редко. Обычно они связаны с превышением суточной дозы либо с применением примахина с акрихином (одновременно или последовательно, спустя небольшой срок), а также в сочетании с сульфаниламидами и другими веществами, об-

ладающими гемолитическим действием или оказывающими депрессивное влияние на миелоидные элементы костного мозга. При одновременном назначении с акрихином значительно повышается концентрация примахина в плазме, и он более длительное время удерживается в организме, что повышает его токсичность. Ввиду того что акрихин выделяется из организма медленно, побочное действие примахина может в редких случаях проявляться даже при назначении спустя 3 месяца после последней дозы акрихина.

Примахин противопоказан при болезнях крови и органов кроветворения, при заболеваниях, при которых наблюдается тенденция к гранулоцитопении, — ревматизм, красная волчанка, при болезнях почек и т. п.

Необходима осторожность при назначении примахина лицам, страдающим дефицитом Г6ФД или у которых подозревается эта аномалия (см. выше).

Не являются противопоказанием к назначению примахина серповидноклеточная анемия, инфекционный гепатит и анемии, связанные с кровопотерями или кишечными паразитарными болезнями. Это объясняется тем, что в крови таких больных преобладают незрелые эритроциты, в то время как к гемолитическому действию примахина наиболее чувствительны зрелые эритроциты. Однако такие больные должны быть под тщательным наблюдением, при частом исследовании крови и мочи.

Лекарственная устойчивость к примахину у плазмодиев человека с достоверностью не установлена.

Примахин за рубежом выпускается в таблетках по 0,027 г, что соответствует 0,015 г основания примахина, или в половинной дозе. В СССР примахин таблетируется по 0,009 г, что соответствует 0,005 г основания.

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ И СУЛЬФОНЫ. См. *Препараты, рекомендуемые для лечения лекарственноустойчивых форм малярии* (стр. 59).

3. ГОТОВЫЕ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ[1]

ДАРАХЛОР[2] — Darachlor[2] (Daraclor) — комбинированные таблетки дараприма (пириметамин=хлоридин) и хлорохин-сульфата (нивахин). Таблетка содержит 0,015 г дараприма и 0,15 г основания хлорохина. Может применяться для лечения и химиопрофилактики малярии (см. стр. 42, 76 и табл. 31).

[1] Приводятся только основные комбинации препаратов.

[2] Выпускается за рубежом.

«С—Р»[1,2] — комбинированные таблетки хлоридина и примахина. Каждая таблетка содержит 0,3 г основания хлорохина и 0,045 г основания примахина. Применяются для химиопрофилактики в очагах, где распространена трехдневная и тропическая малярия (см. стр. 76 и табл. 30).

КАМОПРИМ[1] — Camoprim — комбинированные таблетки камохина (амодиахин) и примахина. Каждая таблетка содержит 0,15 г основания амодиахина и 0,015 г основания примахина. Применяется для химиопрофилактики в тех же условиях, что и таблетки «С—Р».

МАЛОПРИМ[1] — Maloprim — комбинированные таблетки малоцида (пириметамин) и дапсона (диафенилсульфон). Каждая таблетка содержит 0,0125 г (12,5 мг) пириметамина и 0,1 г дапсона. Применяется для химиопрофилактики в местностях, где встречаются штаммы P. falciparum, устойчивые к хлорохину, и с множественной устойчивостью (см. стр. 77 и табл. 32).

ФАНСИДАР[1] — Fansidar (Fanisar, Fanador, Darafan) — комбинированные таблетки фанасила (сульфадоксин=сульформетоксин) и дараприма (пириметамин). Каждая таблетка содержит 0,5 г сульфадоксина и 0,025 г пириметамина. Применяется для лечения тропической малярии, вызванной штаммами P. falciparum, устойчивыми к хлорохину, или с множественной устойчивостью (см. *Методика лечения лекарственноустойчивых форм малярии,* стр. 65 и табл. 26).

III. ПРИНЦИПЫ И СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ

Лечение больного малярией должно быть начато немедленно при подозрении на малярию для быстрейшего прекращения приступов, а в условиях, где имеет место передача малярии, и для предупреждения дальнейшего распространения инфекции.

При выраженной клинической картине лечение необходимо начинать безотлагательно, не дожидаясь результатов исследования крови. Нарушение этого правила может стоить больному жизни.

Диагноз малярии предположительно ставится на основании клинической картины болезни, географического анамнеза и эпидемиологических предпосылок.

---

[1] Выпускается за рубежом. СССР не закупает

[2] «С—Р» — начальные буквы «Chloriquine — Primaquine».

В период приступов в крови больного обнаруживаются малярийные паразиты. При первожизненном заражении, а возможно, и у лиц, перенесших малярию в далеком прошлом, первый подъем температуры может наступить при очень малом содержании паразитов в крови, когда их трудно обнаружить в препарате. Поэтому в случаях, где есть основания подозревать малярию, необходимо длительно просматривать по нескольку толстых капель крови; рекомендуется брать кровь несколько раз в разные часы.

Курс лечения при большинстве указанных ниже схем может быть увеличен на срок 1—2 дня в зависимости от состояния больного и хода исчезновения паразитов (см. приложение 1, стр. 84).

При лечении малярии (так же как и при химиопрофилактике) может применяться либо один препарат, либо два, либо более. Разные препараты могут назначаться последовательно или в комбинации.

Сочетание препаратов разного типа действия (см. *Типы действия противомалярийных препаратов,* стр. 19) показано там, где необходимо одновременное воздействие на разные стадии возбудителя (как, например, примахина с хлорохином или амодиахином для воздействия на эритроцитарные и параэритроцитарные стадии). Комбинация препаратов может давать значительно более высокий и быстрый эффект, чем тот, который достигается максимальными дозами каждого из комбинируемых препаратов по отдельности. Значительное усиление действия дают сочетания сульфаниламидов и хлоридина (причем эти комбинации могут оказывать действие не только на эритроцитарные, но и на преэритроцитарные стадии). Комбинированное применение противомалярийных препаратов необходимо в очагах малярии, в которых встречаются лекарственноустойчивые штаммы, так как паразит, устойчивый к одному из препаратов, вводимых в комбинацию, может оказаться чувствительным к другому. Кроме того, сочетанное применение препаратов разного механизма действия может в ряде случаев ограничивать развитие устойчивости возбудителя к этим препаратам (см. *Препараты, рекомендуемые для лечения лекарственноустойчивых форм малярии,* стр. 59). За рубежом ряд препаратов выпускается в виде готовых комбинаций (см. стр. 33).

Чередование препаратов необходимо в тех случаях, когда совместное их применение приводит к проявлению

побочного действия (как, например, примахина и акрихина — см. стр. 33).

Выбор препаратов для химиотерапии малярии должен быть строго продуманным и определяться типом их действия на плазмодиев и целью применения (клинической и эпидемиологической или той и другой).

Клиническое лечение, имеющее целью прекращение острых проявлений малярии, проводится назначением шизотропных препаратов. Чаще всего применяется хлорохин (делагил или нивахин), который можно заменять препаратами той же группы — плаквенилом, амодиахином (см. *Лечение при неосложненных острых проявлениях малярии и паразитоносительстве,* стр. 37; *Лечение при злокачественном течении малярии,* стр. 48).

При тропической малярии применение шизотропных препаратов обеспечивает полное (радикальное) излечение (если инфекция была вызвана штаммом, чувствительным к применявшемуся препарату).

При трехдневной и четырехдневной малярии для предупреждения отдаленных рецидивов, то есть для достижения радикального излечения, кроме шизотропных препаратов, назначают хиноцид или примахин (стр. 45, 46).

При применении шизотропных препаратов из группы 4-аминохинолина, а также акрихина и хинина гамонты возбудителей трехдневной и четырехдневной малярии исчезают почти одновременно с бесполыми формами, что связано с краткостью сроков их жизни; новые гамонты не образуются, так как прекращается эритроцитарный цикл. Гамонты P. falciparum развиваются в венозных синусах селезенки и костного мозга и, лишь достигнув зрелости (что наступает примерно спустя 7—10 дней после обнаружения бесполых эритроцитарных форм паразита), попадают в периферические капилляры. Они живут в крови значительно дольше, чем гамонты возбудителей трех- или четырехдневной малярии, и могут в ней обнаруживаться спустя 10 дней и даже значительно дольше (до 1 месяца и свыше) после исчезновения бесполых форм паразита. Если лечение больных тропической малярией начинается до появления гамонтов в крови, то гамонты могут появиться уже после исчезновения шизонтов. Поэтому в условиях возможного распространения тропической малярии через переносчиков сверх перечисленных выше препаратов назначают один из препаратов, действующих на гамонты P. falciparum, — примахин (или хиноцид), хлоридин, бигу-

маль. (О показаниях к дополнительному назначению этих препаратов при тропической малярии см. *Общественная химиопрофилактика,* стр. 78).

Лечение паразитоносителей следует проводить по тем же методикам, что и больных малярией.

В очагах малярии при проведении массовых мероприятий лихорадящим больным или больным с лихорадкой в анамнезе, у которых подозревается малярия, рекомендуется одновременно со взятием крови дать однократно хлорохин в сочетании с гамотропным препаратом — так называемое предварительное (презумптивное) лечение (см. стр. 55). Цель такого лечения — ослабить клинические проявления и одновременно предупредить возможность передачи инфекции через комара от тех лиц, которые окажутся больными малярией (см. также *Общественная химиопрофилактика,* стр. 77). Если в дальнейшем диагноз подтверждается, то проводится полный курс лечения.

Наряду со специфическим лечением больному обеспечивают уход, полноценное питание. Дополнительное применение сердечно-сосудистых и антианемических средств необходимо только при осложненной малярии, возникшей в результате позднего или неполноценного лечения (см. *Лечение при злокачественном течении малярии,* стр. 52).

1. ЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ОСТРЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ МАЛЯРИИ И ПАРАЗИТОНОСИТЕЛЬСТВЕ

Лечение начинается с назначения одного из указанных ниже шизотропных препаратов. Наиболее высокий и быстрый эффект достигается применением делагила (хлорохин) или других препаратов той же группы — амодиахина, плаквенила (если заражение было вызвано чувствительным штаммом).

ДЕЛАГИЛ. Назначается внутрь после еды. Рекомендуется обильно запивать водой. Взрослым доза на курс лечения 2—2,5 г, что соответствует 1,2—1,5 г основания [1], распределяется на 3 дня (табл. 1).

---

[1] За рубежом расчет доз делагила (хлорохин-дифосфат), нивахина (хлорохин сульфат) и ряда других препаратов (гидроксихлорохин, амодиахин, примахин) часто дается по весу основания.

Таблица 1

Курс лечения делагилом взрослых при приеме внутрь

День лечения	Доза (в г)		Схема применения
	из расчета на вес препарата	из расчета на основание	
1-й	1,0 и 0,5*	0,6 и 0,3	С интервалом в 6—8 часов
2-й и 3-й	0,5	0,3	В один прием

Примечание. 0,25 г делагила соответствует 0,15 г основания хлорохина.

* Дополнительное назначение 0,5 г делагила в первый день лечения рекомендуется преимущественно при тропической малярии (Химиотерапия малярии. ВОЗ, 1069, с. 38).

При тропической малярии, по показаниям, лечение может продолжаться до 5 дней. Доза в 4—5-й день по 0,5 г (0,3 г основания) в один прием. У лиц, заразившихся штаммами P. falciparum тропической и субтропической зоны, этот курс может оказаться недостаточным (см. приложение 1, стр. 84).

Дозы делагила для детей указаны в табл. 2, 3 и 4.

Таблица 2

Возрастные дозы делагила при приеме внутрь

День лечения	Суточная доза (в г)			
	до 1 года	1—6 лет	6—10 лет	10—15 лет
1-й	0,05	0,125	0,25	0,5
2-й и 3-й	0,025	0,05	0,125	0,25

Лечение детей старше 15 лет проводится по схеме для взрослых.

За рубежом при лечении у детей неосложненной малярии назначают более высокие дозы (табл. 3).

Местным жителям высокоэндемичных районов, где значительная часть населения обладает определенной степенью иммунитета, лечение, по рекомендациям ВОЗ, можно ограничить назначением однократной дозы

Таблица 3

Возрастные дозы хлорохина (делагил), применяемые за рубежом, при приеме внутрь*

День лечения	Суточная доза из расчета на основание препарата (в г)					Схема применения
	до 1 года $^1/_{10}$—$^1/_8$ дозы взрослого	1—3 года $^1/_8$—$^1/_6$ дозы взрослого	4—6 лет $^1/_4$ дозы взрослого	7—11 лет $^1/_3$—$^1/_2$ дозы взрослого	12—15 лет $^2/_3$—1 доза взрослого	
1-й	0,075 ($^1/_2$ таблетки) и 0,075 ($^1/_2$ таблетки)	0,15 (1 таблетка) и 0,113 ($^3/_4$ таблетки)	0,3 (2 таблетки) и 0,15 (1 таблетка)	0,3 (2 таблетки) и 0,15 (1 таблетка)	0,45—0,6 (3—4 таблетки) и 0,225—0,3 (1 $^1/_2$— 2 таблетки)	С интервалом в 6 часов
Следующие 2—4 дня (в зависимости от тяжести течения)	0,037 ($^1/_4$ таблетки)	0,075 ($^1/_2$ таблетки)	0,075 ($^1/_2$ таблетки)	0,15 (1 таблетка)	0,15—0,3 (1—2 таблетки)	По 1 разу в день

Примечание. 1 таблетка дифосфорнокислой соли хлорохина весом 0,25 г содержит 0,15 г основания.

* L. Bruce-Chwatt, 1970, с. 810.

Таблица 4

Возрастные дозы хлорохина (делагил), применяемые за рубежом для лечения лиц, проживающих в эндемичных районах*

Суточная доза из расчета на основание препарата (в г)				
до 1 года	1—3 года	4—6 лет	7—11 лет	старше 12 лет
0,075	0,225	0,3	0,45	0,6

* L. Bruce-Chwatt, 1970, с. 811.

делагила: взрослым — 1 г (0,6 г основания), детям — доза в соответствии с возрастом (табл. 4).

НИВАХИН. Схема применения при приеме внутрь и дозы из расчета на основание хлорохина те же, что и при делагиле (см. стр. 38). Детям можно назначать в сиропе. Если ребенок не в состоянии глотать, нивахин можно назначить в свечах в прямую кишку. Доза, вводимая в пря-

мую кишку, должна вдвое превышать дозу внутрь; существует мнение, что в этих случаях дозу следует увеличить в 3 раза, так как при введении через прямую кишку препарат всасывается медленнее, чем, при приеме внутрь (Химиотерапия малярии. ВОЗ, 1969, с. 41).

АМОДИАХИН. Назначается внутрь после еды. Следует обильно запивать водой. Доза исчисляется только в расчете на основание (см. *Амодиахин,* форма выпуска, стр. 23).

Взрослым доза на курс лечения 1,4 г распределяется на 3 дня (табл. 5).

Таблица 5

Курс лечения амодиахином взрослых *

День лечения	Суточная доза из расчета на основание препарата (в г)	Схема применения
1-й	0,6	В один прием
2-й и 3-й	0,4	То же

* G. Govell et al., 1955, с. 74.

Детям суточная доза уменьшается соответственно возрасту (табл. 6).

Таблица 6

Возрастные дозы амодиахина*

День лечения	Суточная доза из расчета на основание препарата (в г)					Схема применения
	до 1 года $^1/_{10}$—$^1/_8$ дозы взрослого	1—3 года $^1/_8$—$^1/_4$ дозы взрослого	4—6 лет $^1/_4$ дозы взрослого	7—11 лет $^1/_3$—$^1/_2$ дозы взрослого	12—15 лет $^2/_3$—1 доза взрослого	
1-й	0,05	0,1	0,15	0,2—0,3	0,4—0,6	В один прием
Следующие 2—4 дня	0,05	0,05	0,1	0,15—0,2	0,25—0,4	По 1 разу в день

* L. Bruce-Chwatt, 1970, с 810.

При лечении детей старше 15 лет амодиахин назначается по схеме для взрослых.

Местным жителям высокоэндемичных районов амодиахин, как и хлорохин, можно назначать однократно — 0,6 г основания; детям доза в соответствии с возрастом (табл. 7).

Таблица 7

Возрастные дозы амодиахина, применяемые за рубежом для лечения лиц, проживающих в эндемичных районах *

Суточная доза из расчета на основание препарата (в г)				
до 1 года	1—3 года	3—6 лет	6—12 лет	старше 12 лет
0,1—0,15	0,2	0,3	0,4	0,6

* G. Govell et al., 1955, c. 84; L. Bruce-Ghwatt, 1970, c. 811.

ПЛАКВЕНИЛ. Назначается внутрь. Взрослым доза на курс 2 г, что соответствует 1,5 г основания, распределяется на 3 дня (табл. 8).

Таблица 8

Курс лечения плаквенилом взрослых *

День лечения	Суточная доза (в г)	Схема применения
1-й	0,8 и 0,4	С интервалом в 6—8 часов
2-й и 3-й	0,4	В один прием

* New a. Nonofficial Drugs, 1963, c 194.

Местным жителям высокоэндемичных районов плаквенил можно назначать однократно в дозе 0,8 г для взрослых (см. *Делагил,* стр. 38).

ХЛОРИДИН [1]. Обычно назначают в сочетании с делагилом. Принимают внутрь. Суточная доза дается в 2—3 приема. Длительность курса 3 дня (что соответствует дням приема делагила). Суточная доза для взрослых 0,03 г, в первые сутки можно удвоить; для детей доза уменьшается соответственно возрасту (табл. 9).

[1] Применение хлоридина для лечения тропической малярии, устойчивой к хлорохину, см. *Методика лечения лекарственноустойчивых форм малярии* (стр. 64).

Таблица 9

Возрастные дозы хлоридина

Суточная доза (в г)							
до 1 года	1—2 года	2—4 года	4—6 лет	6—8 лет	8—11 лет	11—16 лет	старше 16 лет
0,0025	0,005	0,0075	0,01	0,015	0,02	0,025	0,03

В некоторых странах хлоридин применяется в виде комбинированных таблеток Дарахлор (Darachlor) (табл. 10) (см. также стр. 33).

Таблица 10

Схемы применения комбинированных таблеток Дарахлор (Darachlor)

Контингенты	День лечения	Суточная доза (в таблетках)				
		до 1 года	1—5 лет	6—10 лет	11—15 лет	свыше 15 лет
Вновь прибывшие в очаг или эндемичный район (3-дневный курс лечения)	1-й	$1^1/_2$	2	3	4*	6*
	2-й	$^1/_2$	$^1/_2$	1	2	2
	3-й	$^1/_2$	$^1/_2$	1	1	2
Жители эндемичных районов (однодневный курс лечения)	1-й	1	2	3*	4*	4*

* Первоначально назначаются 2 таблетки; остальное количество — с интервалом в 6 часов, но не свыше 2 таблеток на прием.

БИГУМАЛЬ. При лечении тропической малярии бигумаль рекомендуется назначать только в случаях средней тяжести болезни, так как его действие наступает медленно.

Бигумаль принимают внутрь после еды, обильно запивают водой. Всем больным независимо от длительности пребывания в очаге (неиммунные или обладающие частичным иммунитетом) рекомендуется провести полный курс лечения (табл. 11).

Взрослым доза на курс 1,5 г распределяется на 4—5 дней.

Таблица 11

Курс лечения бигумалем взрослых

День лечения	Суточная доза (в г)	Схема применения
1-й	0,6	В два приема с интервалом в 6 часов
2—4-й	0,3	В один прием

Примечание. В 1-й день лечения суточная доза бигумаля может быть равна 0,3 г. В этом случае курс увеличивается на один день.

При тяжелом течении лечение может продолжаться до 7 дней; суточная доза со 2-го по 7-й день по 0,3 г в один прием.

Детям доза бигумаля уменьшается соответственно возрасту. Курс лечения 5 дней. Суточная доза назначается в один прием (табл. 12).

Таблица 12

Возрастные дозы бигумаля при приеме внутрь

Суточная доза (в г)							
до 1 года	1—2 года	2—4 года	4—6 лет	6—8 лет	8—12 лет	12—16 лет	старше 16 лет
0,025	0,05	0,075	0,1	0,15	0,15—0,2	0,25	0,3

Примечание. Суточная доза для детей старше 16 лет может составлять в 1-й день 0,6 г; лечение в этом случае продолжается 4 дня.

Детям до 4—5 лет бигумаль внутрь можно назначать в виде 0,5% раствора, приготовленного из таблеток (5 таблеток по 0,1 г на 100 мл воды) или из порошка. При таком назначении одна чайная ложка 0,5% раствора содержит 0,025 г бигумаля.

АКРИХИН[1]. Назначают внутрь. Рекомендуется принимать после еды и обильно запивать водой.

Взрослым доза на курс 1,5 г распределяется на 4—5 дней (табл. 13). При тяжелом течении лечение может продолжаться до 7 дней.

[1] Нельзя применять в сочетании или за небольшой срок до назначения хиноцида или примахина!

Таблица 13

Курс лечения акрихином взрослых при приеме внутрь

День лечения	Суточная доза (в г)	Схема применения
1-й	0,6	В два приема с интервалом в 6 часов
2—4-й	0,3	В один прием

Примечание. В 1-й день лечения суточная доза акрихина может быть равна 0,3 г. В этом случае длительность курса увеличивается на один день.

Для детей доза уменьшается соответственно возрасту. Курс лечения 5 дней (табл. 14).

Детям до 4—5 лет акрихин внутрь можно давать в виде 0,5% раствора, приготовленного из таблеток (5 таблеток по 0,1 г на 100 мл воды) или из порошка. При таком назначении чайная ложка 0,5% раствора содержит 0,025 г акрихина.

Таблица 14

Возрастные дозы акрихина при приеме внутрь

Суточная доза (в г)							
до 1 года*	1—2 года	2—4 года	4—6 лет	6—8 лет	8—12 лет	12—16 лет	старше 16 лет
0,025	0,05	0,075	0,1	0,15	0,15—0,2	0,25	0,3

Примечание. Суточная доза для детей старше 16 лет может составлять в 1-й день 0,6 г; лечение в этом случае продолжается 4 дня.

* L. Bruce-Ghwatt (1970) не рекомендует назначать акрихин детям до 6-месячного возраста.

ХИНИН[1]. В обычных случаях применяется лишь при отсутствии более эффективных синтетических противомалярийных средств.

Острые проявления малярии хинин прекращает быстро. Обычно применяется сульфат хинина внутрь. Курс лечения 5—7 дней. Взрослым суточная доза 1—1,2 г назначается в 2—3 приема.

[1] Применение хинина для лечения тропической малярии, устойчивой к хлорохину, см. *Методика лечения лекарственноустойчивых форм малярии* (стр. 64).

Детям суточная доза назначается в соответствии с возрастом в два приема (табл. 15).

Таблица 15

Возрастные дозы хинина

Суточная доза (в г)			
до 1 года	1—10 лет	11—15 лет	старше 15 лет
0,01 на каждый месяц жизни ребенка (но не более 0,1)	0,1 на каждый год жизни ребенка	1,0	Доза взрослого

При тяжелом течении хинин применяют в повышенной суточной дозе: сульфат хинина 2 г или гидрохлорид хинина 1,5 г назначают в 2—3 приема. Курс лечения 5—7 дней.

2. РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРЕХДНЕВНОЙ И ЧЕТЫРЕХДНЕВНОЙ МАЛЯРИИ

Для предупреждения отдаленных рецидивов трехдневной и четырехдневной малярии курс лечения завершают назначением хиноцида или примахина.

ХИНОЦИД. Курс лечения хиноцидом проводят после окончания приема хлорохина или других препаратов, применявшихся для лечения острых проявлений (или паразитоносительства), так как одновременное применение повышает токсическое действие хиноцида. Назначать хиноцид после акрихина не следует (см. *Примахин*, противопоказания к применению, стр. 33).

Хиноцид применяют внутрь после еды. Суточную дозу назначают в один — два приема. Лечение проводят по двум схемам (табл. 16). Выбор схемы зависит от состояния больного: тяжелобольным и ослабленным хиноцид рекомендуется назначать в меньшей суточной дозе и более длительным курсом (схема 2).

Взрослым доза на курс 0,3—0,28 г. Длительность курса 10—14 дней (табл. 16). Лечение по схеме 2 желательно проводить в стационаре.

Детям устанавливают суточные дозы в соответствии с возрастом (табл. 17). Сроки начала лечения хиноцидом и длительность курса те же, что и для взрослых.

Таблица 16

Схема применения хиноцида по окончании курса лечения острых проявлений малярии (или паразитоносительства)

Схема	День от начала лечения острых проявлений	Суточная доза (в г)	Длительность курса (в днях)
1	4—13-й	0,03	10
2	4—17-й	0,02	14

Показания к выбору схемы 2 у детей не отличаются от показаний у взрослых.

Таблица 17

Возрастные дозы хиноцида

Схема	Длительность курса (в днях)	Суточная доза (в г)						
		до 1 года	1—2 года	2—4 года	4—7 лет	7—12 лет	12—15 лет	старше 15 лет
1	10	0,0025	0,005	0,0075	0,01	0,015	0,02	0,03
2	14	0,0015	0,0025	0,005	0,0075	0,01	0,015	0,02

ПРИМАХИН. Назначают одновременно с препаратами, применяемыми при лечении острых проявлений малярии (или паразитоносительства). Нельзя назначать в сочетании с акрихином или после него (см. выше *Примахин*, противопоказания к применению, стр. 33).

Примахин принимают внутрь. Суточную дозу назначают в один — три приема.

Взрослым суточная доза 0,027 г препарата, что соответствует 0,015 г основания. Курс лечения 14 дней.

Количество примахина, необходимое для радикального излечения трехдневной малярии, может меняться в зависимости от штамма паразита. Так, отмечено, что при заражении штаммами типа Чессон (см. стр. 7) радикальное излечение в ряде случаев не достигается даже применением примахина в дозах, превышающих в $1^1/_2$—2 раза обычную суточную дозу (0,015 г основания). В таких случаях суточная доза примахина на протяжении короткого срока — до 3 дней — может быть повышена до 0,03—0,045 г основания (I. Rollo, 1968, с. 1103) при тщательном наблюдении. Однако для коренного населения Африки, жителей ряда районов Средиземноморья и Закавказья суточная доза примахина не должна превышать 0,015 г основания, так как сре-

ди них встречаются лица с дефицитом Г6ФДГ (см. стр. 32). Детям суточная доза снижается соответственно возрасту (табл. 18). Курс лечения так же, как и у взрослых, 14 дней. Лечение детей примахином должно проводиться при тщательном медицинском наблюдении.

Таблица 18

Возрастные дозы примахина

Суточная доза	Возраст						
	до 1 года	1—2 года	2—4 года	4—7 лет	7—12 лет	12—15 лет	старше 15 лет
Пересчет на вес препарата (в г)	0,0025	0,0045	0,00675	0,009	0,0135	0,018	0,027
Пересчет на таблетки	1/4	1/2	3/4	1	1 1/2	2	3

В некоторых зарубежных странах примахин не назначают детям моложе 6 лет (табл. 19).

Таблица 19

Возрастные дозы примахина, рекомендуемые за рубежом*

Суточная доза из расчета на основание (в г)				
до 1 года	1—3 года	3—6 лет	6—12 лет	12 лет и старше
—	—	—	0,01	0,015

* Химиотерапия малярии. ВОЗ, 1962, с. 88.

Если по какой-либо причине примахин или хиноцид не были назначены непосредственно после лечения острых проявлений трех- или четырехдневной малярии (или паразитоносительства), курс противорецидивного лечения должен быть обязательно проведен в дальнейшем; в местах, где имеются условия для передачи малярии, — до начала следующего малярийного сезона (см. *Межсезонная химиопрофилактика,* стр. 80).

3. ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ МАЛЯРИИ

При коматозной и алгидной форме тропической малярии и молниеносной форме трехдневной малярии вводят парентерально противомалярийные препараты. Парентеральный метод введения приходится применять и при упорных рвотах и профузных поносах. Наряду со специфическим лечением назначают патогенетические средства.

Специфическое лечение

Наиболее эффективным препаратом, как и при лечении неосложненных острых проявлений, является делагил (хлорохин).

ДЕЛАГИЛ. Лечение начинают с парентерального введения 5% раствора делагила. При первой возможности препарат назначают внутрь: если наступает улучшение и больной в состоянии глотать — после первой инъекции.

Взрослым 10 мл 5% раствора (соответствует 0,3 г основания хлорохина) вводят однократно в мышцу, а в особо тяжелых случаях — в вену (лучше капельным путем). При необходимости инъекцию можно повторить спустя 6—8 часов. Однако суммарная доза за сутки (даже в случаях самой крайней тяжести) не должна превышать 30 мл 5% раствора, что соответствует 0,9 г основания хлорохина (Химиотерапия малярии. ВОЗ, 1969, с. 40).

При быстром введении раствора делагила в вену может наступить резкое снижение артериального давления и развитие коллапса. Для предупреждения этого осложнения препарат рекомендуется вводить медленно с 10—20 мл 40% раствора глюкозы или капельно в 250 мл изотонического раствора хлорида натрия либо глюкозы.

Детям (новорожденным, грудным и в раннем возрасте) делагил в инъекциях назначают только в случаях крайней тяжести, внутримышечно. Суточная доза из расчета на основание не должна превышать 5 мг на 1 кг веса тела ребенка (8,3 мг препарата); если вес определить трудно, предполагаемую дозу следует вводить в 2 приема с интервалом в несколько часов (Химиотерапия малярии. ВОЗ, 1969, с. 41).

БИГУМАЛЬ. Суточная доза при приеме внутрь в 1-й день лечения 0,8 г (табл. 20). В последующие 4 дня лечения — по 0,3 г в сутки.

При бессознательном состоянии или рвоте бигумаль вводят в вену в виде 1% раствора. Разовая доза не должна превышать 0,15 г, суточная — 0,45 г.

Первое введение — 10—15 мл 1% раствора бигумаля. Инъекцию в вену можно повторить через 4—6 часов. Необходимо вводить раствор подогретым, так как в охлаж-

Таблица 20

Схема приема повышенной суточной дозы бигумаля (в 1-й день лечения)

Суточная доза (в г)	Разовая доза (в г)	Схема приема
0,8	0,3 0,3 0,2	1-й прием 2-й прием через 6 часов 3-й прием через 6 часов

денном растворе бигумаль выпадает в осадок в виде кристаллов.

По восстановлении сознания бигумаль назначают внутрь в суточной дозе 0,3 г. Курс лечения коматозной малярии 7 дней.

Приготовление растворов бигумаля: 1 г бигумаля растворяют в 100 мл слегка подогретого 0,5—0,6% раствора хлорида натрия; после полного растворения фильтруют и стерилизуют 30—40 минут в водяной бане или текучим паром в автоклаве.

АКРИХИН. Лечение начинают с парентерального введения 4% раствора акрихина. При первой возможности (восстановление сознания у больного, прекращение рвоты и поноса) следует прекратить парентеральное введение и переходить к назначению препарата внутрь.

Взрослым в 1-й день суточная доза при парентеральном введении та же, что при приеме внутрь — 0,6 г (табл. 21). Обычно раствор вводят в мышцу.

Таблица 21

Схема лечения акрихином взрослых при внутримышечном введении

День лечения	Суточная доза (в г)	Количество вводимого раствора на одну инъекцию (в мл)	Схема введения
1-й	0,6	7,5	Две инъекции с интервалом в 6—8 часов
2-й и 3-й	0,4	5	То же

Если 4% раствор вызывает образование инфильтратов, концентрацию раствора можно снизить до 3—2%, но при этом следует вводить соответственно большее количество раствора (ориентируясь на суточные дозы, см. табл. 21).

В случаях крайней тяжести применение акрихина можно начинать с внутривенного введения 4% раствора, а затем переходить на инъекции в мышцу (табл. 22).

Таблица 22

Схема комбинированного способа введения акрихина при злокачественном течении тропической малярии

День лечения	Метод введения	Разовая доза (в г)	Количество вводимого раствора на одну инъекцию (в мл)	Схема лечения
1-й	В вену	0,1	2,5	1-я инъекция
	В мышцу	0,2	5,0	2-я инъекция тотчас по окончании введения в вену
	» »	0,3	7,5	3-я инъекция, спустя 6—8 часов
2-й и 3-й	» »	0,2	5 мл	Две инъекции в день с интервалом 6—8 часов

Во избежание коллапса вводить акрихин в вену следует капельным методом, в 200—250 мл изотонического раствора глюкозы или хлорида натрия, или очень медленно, струйно (в течение 3—5 минут), лучше в 20—40 мл 40% раствора глюкозы. При явлениях сосудистой недостаточности (частый малый пульс, падение артериального давления) вводят внутривенно изотонический раствор хлорида натрия, 10% раствор хлорида кальция, тонизирующие препараты: кофеин, кордиамин, камфору, эфедрин, норадреналин и др.

Внутривенное введение акрихина следует осуществлять только по очень строгим показаниям. Различие в достигаемом уровне акрихина в крови при внутривенном и внутримышечном введении одинаковых доз незначительно, однако внутривенное введение может сопровождаться развитием острой токсической реакции.

Детям акрихин вводят в виде 4% раствора только в мышцу. Суточная доза та же, что и при приеме внутрь. Доза уменьшается соответственно возрасту (табл. 23).

Таблица 23

Возрастные дозы акрихина для введения в мышцу

Количество 4% раствора акрихина на одну инъекцию (в мл)							
до 1 года*	1—2 года	2—4 года	4—6 лет	6—8 лет	8—12 лет	12—16 лет	старше 16 лет
0,5—1,0	1—1,25	1,5—2,0	2,0—3,0	3,0—4,0	4,0—5,0	5,0—6,0	6,0—7,5

* В иностранной литературе имеются указания (L. Bruce-Chwatt, 1958, с. 742), что новорожденным не следует вводить акрихин парентерально.

Приготовление раствора акрихина для парентерального введения: 4 г акрихина в порошке (для инъекций) растворяют в 100 мл подогретой воды, фильтруют и стерилизуют 30 минут в водяной бане или текучим паром в автоклаве; при охлаждении акрихин в растворе частично выпадает в осадок, который при подогревании вновь легко растворяется.

ХИНИН[1]. Дигидрохлорид хинина в суточной дозе 2 г (4 мл 25% или 2 мл 50% раствора) вводят 2 раза в сутки с интервалом 6—8 часов. Во избежание некроза тканей раствор хинина следует вводить глубоко в подкожную клетчатку (но не в мышцу!), в большом разведении (в изотоническом растворе) сухой иглой; для лучшего рассасывания рекомендуется прикладывать грелку к месту инъекции.

В случае крайней тяжести первую инъекцию хинина делают в вену, последующие — под кожу (табл. 24).

Таблица 24

Схема лечения хинином взрослых при парентеральном введении (первый день лечения)

Разовая доза		Схема
в г	в мл 50% раствора	
0,5	1	Первое введение в вену
0,5	1	Второе введение тотчас после первого, в подкожную клетчатку
1,0	2	Третье введение спустя 6—8 часов в подкожную клетчатку

[1] Применение хинина для лечения лекарственноустойчивой малярии см. стр. 65.

Во избежание коллапса хинин в вену вводят медленно в 40% растворе глюкозы (20 мл), предварительно подогрев его до 35°. При явлениях сосудистой слабости назначается изотонический раствор хлорида натрия и тонизирующие средства (кордиамин, кофеин, норадреналин и т. д.), которые можно вводить и перед инъекциями хинина.

В последующие дни лечения хинин вводят под кожу в суточной дозе 2 г в два приема (см. выше).

Перед введением хинина парентерально следует выяснить, во избежание внезапной смерти от идиосинкразии, не было ли в прошлом явлений непереносимости этого препарата.

Парентеральное введение хинина детям следует избегать в виду легкого образования некрозов.

Патогенетическое лечение

При лечении злокачественных церебральных форм тропической малярии одновременно со срочным применением противомалярийных препаратов необходима экстренная патогенетическая терапия, направленная на устранение повышенной проницаемости стенок сосудов, регуляцию водно-солевого баланса, устранение отека жизненно важных органов, прежде всего головного мозга, уменьшение гипоксии.

Для нормализации состояния сосудистых стенок, ликвидации тканевого отека и восстановления белково-электролитного баланса применяются стероидные гормоны. Стероиды вводят внутривенно капельно, медленно из расчета 30 мг преднизолона или 50 мг гидрокортизона, или 3 мг дексаметазона в 250 мл 5% раствора глюкозы, или декстрозы вместе с 5—10 мл 5% раствора хлорохина, или с 2 мл 25% раствора хинина каждые 8 часов (см. стр. 48, 52). Первую дозу дексаметазона можно увеличить до 10 мг (A. Woodruff, 1971, см. Symposium on malaria). Лечение продолжают до стойкого улучшения состояния больного. Зарубежные авторы рекомендуют в особо тяжелых случаях повышать дозу гидрокортизона до 100 мг, а дозу дексаметазона — до 4—8 мг каждые 8 часов (M. Brooks и K. Barry, 1969). Вводят также соли кальция, антигистаминные препараты: димедрол, пипольфен, супрастин. Для снятия судорог и возбуждения назначают наркотики, аминазин. За рубежом в качестве противосудорожного средства рекомендуют натрий-дифенилгидантоин по 0,4 г в день

до улучшения состояния больного (Daroff et al., 1967). Для восстановления циркуляции крови и улучшения функции почек внутривенно отдельно вводят низкомолекулярный декстран (мол. вес 75 000—90 000) по 500 мл в сутки и в качестве мочегонного средства применяют этакриновую кислоту (урегит) (M. Brooks и K. Barry, 1969). Помимо этого, назначают сердечно-сосудистые средства.

При лечении алгидной формы тропической малярии обязательно внутривенное введение больших количеств солевых растворов: из расчета NaCl — 5 г, $NaHCO_3$ — 4 г и KCl — 1 г на 1 литр дистиллированной воды. Для поднятия уровня артериального давления и улучшения метаболических процессов с солевыми растворами капельно вводят гидрокортизон (см. выше), глютаминовую и аскорбиновую кислоту, комплекс витаминов В, кокарбоксилазу.

4. ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОГЛОБИНУРИЙНОЙ ЛИХОРАДКИ

Лечение следует начинать неотложно. Больному назначают покой, тепло. Отменяют хинин или другие препараты, способные вызывать гемолиз (см. стр. 10). Для противомалярийного лечения применяют препараты, не оказывающие такого действия, как делагил, бигумаль, акрихин (см. *Лечение при злокачественном течении малярии*, стр. 48). Для прекращения гемолиза вводят стероидные гормоны — гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, а также маннитол (R. Blount, 1969). Стероиды назначают внутрь, при тяжелом состоянии больного — внутримышечно или внутривенно (см. *Патогенетическое лечение*, стр. 52). За рубежом в районах распространения штаммов P. falciparum, устойчивых к хлорохину, при гемоглобинурийной лихорадке хинин вводят в сочетании со стероидными гормонами (T. Sheehy, R. Reba, 1967).

При резкой анемизации переливают свежую кровь или эритроцитарную массу, при тщательном соблюдении перекрестно определяемой совместимости; переливание производят повторно по 100—150 мл до 500 мл, желательно капельным методом. Вводят также большие количества аскорбиновой кислоты, глютаминовую, фолиевую кислоты, АТФ, кокарбоксилазу, печеночные препараты.

Для предупреждения развития почечной недостаточности и особенно при появлении признаков последней (олигурия, изостенурия, высокая протеинурия, появление зернистых цилиндров, азотемия) внутривенно, капельно вводят

5% раствор бикарбоната натрия, в качестве диуретиков — 5—10 мл 2% раствора эуфиллина или диафиллина (в растворе глюкозы, лучше капельно, можно повторно через 2—3 часа. В особо тяжелых случаях вводят гепарин по 50 мг каждые 6 часов под контролем коагулограммы (A. Woodruff, 1971; см. Symposium on malaria). Общее количество жидкости ограничивают до 500—750 мл в сутки. Наиболее эффективны при почечной недостаточности перитонеальный диализ и гемодиализ. Если это осуществить нельзя, то производят диатермию области почек, паранефральную новокаиновую блокаду.

Помимо ликвидации гемолитического криза необходимо добиться радикального излечения малярии во избежание возврата гемоглобинурии.

5. ЛЕЧЕНИЕ МАЛЯРИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Лечение беременных должно проводиться особенно тщательно ввиду неблагоприятного влияния, оказываемого малярией на беременность и развитие плода, а также часто тяжелого течения малярии у беременных. Лечение проводится по приведенным выше схемам (см. стр. 37, 48).

Тропическая малярия у беременных часто способствует развитию эклампсии, анемии, преждевременным родам и гибели плода. В связи с этим необходимо особенно настойчиво проводить противомалярийное лечение заболевших малярией и диспансеризацию беременных, подвергавшихся риску заражения тропической малярией.

Противомалярийные препараты хорошо переносятся беременными. Делагил, акрихин, бигумаль на матку и на плод неблагоприятного действия не оказывают. Отказ от лечения при беременности из опасения, что противомалярийные препараты могут вызвать выкидыш, не обоснован. Напротив, неприменение препаратов может привести к выкидышу. Беременность не является противопоказанием для проведения химиопрофилактики.

Осторожность требуется при применении хинина: суточная доза не должна превышать 1 г и должна вводиться дробно в 4—5 приемов во избежание выкидышей.

Анемию лечат препаратами железа, витамином B_{12}, фолиевой кислотой. Переливание крови делают лишь в исключительных случаях: переливают только одногруппную кровь при тщательно соблюдаемой перекрестной совместимости.

6. ЛЕЧЕНИЕ ПРИВИВНОЙ МАЛЯРИИ

См. *Химиопрофилактика малярии при переливании крови и гемотерапии* (стр. 82).

7. ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Проводится при подозрении на малярию (см. стр. 37). Одновременно со взятием крови назначают однократную дозу делагила (или других препаратов из группы 4-аминохинолинов) в сочетании с хлоридином или примахином.

Взрослым — по схеме ВОЗ (Химиотерапия малярии. ВОЗ, 1969, с. 42) — хлорохин 0,75—1,0 г (соль) и хлоридин 0,025—0,05 г или вместо хлоридина примахин — 0,045 г из расчета на основание препарата (что соответствует 0,081 г соли) либо — рекомендации советских авторов — хлорохин 0,5 г (соль) и хлоридин 0,03 г или вместо хлоридина примахин — 0,027 г (соль).

Детям дозу снижают соответственно возрасту.

По получении положительного результата исследования крови (т. е. если были обнаружены малярийные паразиты) должен быть назначен полный курс лечения.

Если предварительное лечение назначается в условиях, где передача малярии исключена или в очаге, но вне периода эффективной заражаемости комаров (см. сноску на стр. 77), можно ограничиться только хлорохином.

При подозрении на тропическую малярию и в особенности при наличии коматозного или прекоматозного состояния доза хлорохина увеличивается (см. *Лечение при злокачественном течении малярии,* стр. 48). В таких случаях исследование крови должно быть проведено в экстренном порядке с немедленным сообщением результатов врачу.

IV. ЛЕЧЕНИЕ ПРИ НАЛИЧИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МАЛЯРИЙНЫХ ПАРАЗИТОВ

1. УСТОЙЧИВОСТЬ МАЛЯРИЙНЫХ ПАРАЗИТОВ К ПРЕПАРАТАМ

Разные штаммы одних и тех же видов малярийных паразитов, в частности штаммы, различающиеся по своему географическому распространению, могут отличаться по своей чувствительности к одним и тем же противомалярий-

ным препаратам. Инфекция может не поддаваться действию препарата, применяемого в дозах, обычно действующих на паразитов данного вида, если она вызвана штаммом, устойчивым к этому препарату. При наиболее высокой степени лекарственной устойчивости возбудителя максимально переносимые дозы не дают эффекта.

В отдельных случаях недостаточная эффективность лечения может быть обусловлена не понижением чувствительности паразита к препарату, но снижением сопротивляемости организма больного. Неэффективность лечения может также быть вызвана тем, что препарат не был принят, не всосался (из-за нарушения функции желудочно-кишечного тракта или рвоты) либо был назначен в недостаточной дозе. Во всех таких случаях при инфекции, переданной от данного лица другому (через укус комара или прививкой кровью), препарат оказывается вполне эффективным.

Устойчивость малярийного паразита к препарату может быть первичной и вторичной.

Устойчивость, являющаяся изначальным свойством штамма паразита, обозначается как первичная устойчивость.

При другом типе устойчивости препарат, назначаемый для лечения или химиопрофилактики, первоначально оказывается достаточно эффективным, но при дальнейшем его применении среди того же населения эффект становится менее выраженным, а впоследствии он может не наступать даже при повышении дозы. Такое снижение чувствительности паразита к препарату, наступающее через некоторый срок после начала его применения у данного населения, обозначается как вторичная («приобретенная») устойчивость или химиорезистентность

В одной и той же местности могут встречаться штаммы паразита как с первичной, так и с вторичной устойчивостью.

Развитие вторичной лекарственной устойчивости обычно наблюдается при массовом применении препаратов, причем способствующим моментом является беспорядочный прием препарата и недостаточная дозировка.

Приобретенная устойчивость возбудителя малярии практически установлена лишь в отношении прогуанила (бигумаль) и пириметамина (хлоридин).

Снижение эффективности прогуанила и пириметамина может обнаруживаться уже спустя несколько месяцев после начала их широкого применения.

В некоторых случаях трудно установить, является ли устойчивость данного штамма паразита первичной или приобретенной. Достоверных данных о приобретенной устойчивости малярийных паразитов к хлорохину, хинину, акрихину не имеется; по-видимому, во всех описанных случаях речь идет о первичной устойчивости.

Лекарственная устойчивость к препаратам, обладающим и гамотропным действием (как хлоридин), распространяется не только на эритроцитарные бесполые формы паразита, но и на гамонты. Лекарственная устойчивость малярийных паразитов сохраняется при передаче через комара.

Устойчивость к определенному препарату обычно распространяется и на другие препараты того же химического класса — групповая устойчивость. Такие отношения наблюдаются в группе производных 4-аминохинолина (хлорохин=делагил, амодиахин, плаквенил), в группе бигуанидов (бигумаль=прогуанил, хлорпрогуанил), в группе сульфаниламидов.

При возникновении устойчивости к некоторым препаратам штамм паразита может терять чувствительность к препаратам других химических классов — перекрестная устойчивость. Такие отношения имеют место между бигумалем и хлоридином, а иногда и сульфаниламидами или между производными 4-аминохинолина, акрихином, иногда и хинином.

Устойчивость, обнаруживаемая одновременно к ряду противомалярийных препаратов разных химических классов и разного механизма действия, обозначается как множественная устойчивость.

Снижение чувствительности к одним препаратам может сопровождаться повышением чувствительности к другим. Так, например, штаммы P. falciparum, устойчивые к пириметамину (хлоридин), и особенно штаммы, устойчивые к хлорохину, могут обнаруживать повышенную чувствительность в отношении препаратов из группы сульфаниламидов, сульфонов и часто хинина.

К настоящему времени установлена устойчивость к прогуанилу и пириметамину у P. vivax P. malariae и P. falciparum; к хлорохину — только у P. falciparum.

Устойчивость к прогуанилу и пириметамину была обнаружена в странах Африки, Юго-Восточной Азии и Южной Америки, устойчивость к хлорохину — в странах Юго-Восточной Азии и Южной Америки (табл. 25). При этом устойчивые к хлорохину штаммы P. falciparum из Южной

Таблица 25

Страны, в которых наблюдалась лекарственная устойчивость малярийных паразитов (суммарные данные по разным авторам)

Страны и территории		Препарат, к которому была зарегистрирована устойчивость			
		прогуанил* (бигумаль)	пириметамин* (хлоридин)	хлорохин (делагил)	множественная устойчивость (включая хлорохин)
Юго-Восточная Азия	Индия	+	+		
	Пакистан	+	+		
	Камбоджа	+	+	+	+
	Таиланд	+	+	+	+
	Вьетнам	+	+	+	+
	Лаос			+?	
	Малайзия	+	+	+	+
	Бирма			+	+
	Сингапур	+	+	+	+
	о. Ява			+?	
	о. Суматра			+?	
	о. Новая Гвинея	+			
	о. Тайвань	+			
	о. Филиппины			+	
Африка	Тунис	+			
	Марокко	+			
	Гана	+	+		
	Сенегал	+	+		
	Верхняя Вольта	+	+		
	Нигерия	+	+		
	Камерун	+	+		
	Кения		+		
	Гамбия	+			
	Танзания	+	+		
	Судан	+			
	Южная Родезия	+			
Южная Америка	Колумбия	+	+	+	
	Венесуэла	+	+	+	
	Гайана	+	+		
	Бразилия	+	+	+	
	Боливия			+?	
	Парагвай			+?	

* Есть основания предполагать, что в Тропической Африке устойчивость к прогуанилу и пириметамину встречается, кроме того, и в других странах.

Америки и особенно из Юго-Восточной Азии, часто оказываются устойчивыми к другим основным противомалярийным препаратам (множественная устойчивость). Достоверных случаев устойчивости к хлорохину P. falciparum в Африке пока не установлено.

Наличие первичной устойчивости к наиболее широко применяемым препаратам, в первую очередь к хлорохину, и вторичной устойчивости к прогуанилу и пириметамину создает трудности в проведении кампаний по борьбе с малярией и осуществлении программ ее ликвидации. Особые трудности возникают в отношении тропической малярии, вызванной штаммами с множественной устойчивостью.

Завоз устойчивых штаммов возбудителей малярии в страны, в которых малярия ликвидирована при сохранившихся условиях передачи (как например в ряде местностей СССР), более опасен по сравнению с завозом малярии, вызванной чувствительными штаммами. Это обусловлено тем, что если лечение не приводит к исчезновению паразитов, то больные могут длительное время заражать комаров.

В случае отсутствия должного эффекта при лечении лиц, прибывших из-за рубежа, необходимо тщательно проверить, было ли обеспечено правильное лечение (см. приложение 1).

С другой стороны, когда при отсутствии паразитологических данных диагноз устанавливается на основании результатов специфического лечения (ex juvantibus), можно впасть в ошибку, если речь идет о малярии, вызванной устойчивым штаммом.

2. ПРЕПАРАТЫ, РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОУСТОЙЧИВЫХ ФОРМ МАЛЯРИИ

Малярия, вызванная штаммами, устойчивыми к хлорохину, или с множественной устойчивостью, часто оказывается податливой лечению хинином, а также сульфаниламидами и сульфонами. Применение последних двух групп препаратов по отдельности в обычных условиях ограничено ввиду низкого шизотропного действия, медленно наступающего эффекта и относительно быстрого развития устойчивости к ним у плазмодиев [1]. При лечении малярии, вызван-

[1] Следует также иметь в виду, что массовое назначение сульфаниламидов и сульфонов может привести к появлению устойчивости у ряда видов патогенных бактерий (пневмококков, стафилококков, стрептококков и др.).

ной лекарственноустойчивыми штаммами, эти препараты назначают в сочетании с препаратами других химических групп — с хинином, хлоридином, триметопримом [1]. Комбинации препаратов, в состав которых входят сульфоны, применяются также и для химиопрофилактики лекарственноустойчивой малярии (стр. 75 и стр. 77, табл. 32).

В ряде случаев комбинации препаратов действуют на штаммы паразита, не чувствительные к каждому из комбинируемых препаратов, если они применяются по отдельности. Применение препаратов в комбинации может замедлять развитие устойчивости к каждому из них (см. также стр. 76).

Сульфаниламиды [2]

Сульфаниламиды средней продолжительности действия

СУЛЬФАЗИН — Sulfazinum (**Sulfadiazinum**, Sulfapyrimidin) — 2-(*пара*-аминобензолсульфамидо)-пиримидин. Белый или желтоватый порошок без запаха. Практически нерастворим в воде. Растворим в растворах щелочей и минеральных солей.

Сульфазин медленно всасывается при приеме внутрь и относительно быстро выделяется из организма. Для поддержания в крови терапевтической концентрации его необходимо назначать по нескольку раз в день.

Сульфазин относительно редко вызывает тошноту, рвоту, поражение кроветворной системы. Иногда наблюдаются осложнения со стороны мочевых путей: гематурия, олигурия, анурия. Чтобы предупредить эти осложнения, при назначении сульфазина необходимо обильное щелочное питье для поддержания усиленного диуреза.

Сульфазин выпускается в порошке и в таблетках по 0,5 г.

---

[1] Описание хинина и хлоридина см. стр. 25 и 27.

Триметоприм (Trimethoprimum) — 2,4-диамино-5(3′4′5′-триметоксибензил)-пиримидин. Новый препарат из группы пиримидинов.

Триметоприм обладает антифолиевым действием. Повышает активность сульфаниламидов при применении в комбинации. Изучается эффективность триметоприма в сочетании с сульфаниламидами для лечения тропической малярии, устойчивой к хлорохину. Препарат зарубежный. СССР не закупает.

[2] Данные противомикробного действия не приводятся.

Сульфазин может быть заменен другими широкораспространенными препаратами данной группы, как сульфадимезин и т. п.

Сульфаниламиды длительного действия (депо-сульфамиды)

Депо-сульфамиды назначаются в меньших дозах и реже, чем сульфаниламиды средней продолжительности действия, что снижает побочное действие. Однако ввиду медленного выделения из организма и возможности кумуляции токсическое действие может быть более стойким.

СУЛЬФАПИРИДАЗИН — Sulfapyridazinum (**Спофадазин, Купех**, Lederkyn, Midicel, **Sulfamethoxypyridazine**) — 6-(*пара*-аминобензолсульфамидо)-3-метоксипиридазин.

Кристаллический прошок желтоватого цвета или светло-желтые кристаллы без запаха, горьковатого вкуса, мало растворим в холодной воде, в горячей растворяется лучше (1:70); легко растворим в разбавленных кислотах и щелочах.

Терапевтическая концентрация сульфапиридазина в крови достигается быстро. Последующий прием меньшей, поддерживающей, дозы обеспечивает дальнейшее нарастание концентрации и ее удержание на высоком уровне.

Сульфапиридазин интенсивно связывается белками плазмы, выделяется из организма с мочой. При нарушении функции почек выделение резко замедляется. При применении сульфапиридазина относительно редко наблюдаются побочные явления: головная боль, диспепсические явления, кожные высыпания, лекарственная лихорадка, лейкопения, в редких случаях кристаллурия. При появлении признаков побочного действия необходимо уменьшить дозу и, если нет эффекта, прекратить прием. Для уменьшения возможности побочного действия рекомендуется в период лечения и в течение нескольких суток после его окончания назначить обильное щелочное питье, с тем, чтобы улучшить выделение сульфапиридазина.

Сульфапиридазин противопоказан, если в анамнезе есть указания на непереносимость сульфамидных препаратов. Необходимо тщательное наблюдение при применении больным с нарушениями кроветворной системы, функции почек, печени, с декомпенсацией сердца.

Сульфапиридазин выпускается в порошке и в таблетках по 0,5 г.

СУЛЬФАДИМЕТОКСИН — Sulfadimethoxinum (Depo-Sulfamid M., **Madribon**, Sulfadimethoxypyrimidine) — 6-(*пара*-аминобензолсульфамидо)-2,4-диметоксипиримидин.

Белый кристаллический порошок без запаха и вкуса; мало растворим в воде; растворим в разбавленных щелочах и кислотах. По фармакологическим свойствам, по активности и характеру побочного действия близок сульфапиридазину, однако несколько медленнее всасывается. Не имеет горького вкуса и поэтому удобен для назначения детям.

Выпускается в порошке и в таблетках по 0,2 и 0,5 г.

СУЛЬФАДОКСИН — Sulfadoxinum (Ортосульфин, **Fanasil, Sulformethoxine**[1], Sulforthodimethoxine, Sulforthomidine)—6-сульфаниламидо-4,5-диметоксипиримидин.

Белый кристаллический порошок без вкуса и запаха, плохо растворим в воде; растворим в растворах щелочей и кислот.

Сульфадоксин относится к числу наиболее длительнодействующих сульфаниламидов: его период полувыведения из крови человека в среднем составляет 120 часов. Хорошо проникает в ткани и жидкости организма, выводится медленно.

По эффективности превосходит сульфазин, сульфапиридазин и сульфадиметоксин.

Сульфадоксин малотоксичен, как правило, хорошо переносится. При его применении возможны те же проявления побочного действия, что и при применении других сульфаниламидных препаратов (см. стр. 61). При проявлении побочного действия следует отменить назначение.

Прямым противопоказанием к применению сульфадоксина является наличие в анамнезе выраженных токсико-аллергических реакций на сульфаниламиды (агранулоцитоз, гемолитическая анемия, дерматиты, лекарственная лихорадка, гепатит). Назначение этого препарата у больных с нарушением функции почек возможно только под контролем за его концентрацией в крови; обязательными также являются регулярные анализы крови и мочи.

Сульфадоксин выпускается в порошке и таблетках по 0,5 и 0,2 г в виде 10% сиропа. Сохраняется в хорошо закрытой упаковке, в защищенном от света месте.

СУЛЬФАЛЕН[2] — Sulfalenum (**Kelfizina**, Sulfamethoxypyrazine) — 2-сульфаниламидо-3-метоксипиразин.

---

[1] Одно из наиболее распространенных названий. Препарат зарубежный.

[2] Препарат зарубежный. СССР не закупает.

Сульфален относится к числу наиболее активных сульфаниламидов длительного действия. Период его полувыведения из организма несколько короче, чем у сульфадоксина. В связи с этим для поддержания терапевтической концентрации должен назначаться чаще, чем сульфадоксин. В меньшей степени, в сравнении с сульфадоксином, связывается белками крови, что способствует повышению активной концентрации.

Проявления побочного действия и противопоказания те же, что и для других сульфаниламидных препаратов.

Сульфален выпускается в таблетках по 0,2, 0,5, и 2 г и в виде 5% суспензии (1 чайная ложка содержит 0,25 г препарата).

Сульфоны[1]

ДИАФЕНИЛСУЛЬФОН[2] — Diaphenylsulfonum (**Dapsone**, DDS, Diphenason) — 4,4′-диаминодифенилсульфон. Белый кристаллический горьковатый порошок, без запаха. Нерастворим в воде.

Диафенилсульфон медленно и почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте; максимум концентрации в плазме достигается через 1—3 часа после приема; продолжает определяться на протяжении 8—12 дней. При повторном приеме следы препарата в плазме обнаруживаются на 35-й день после окончания лечения. Проникает в разной степени в жидкости и ткани организма, в том числе в грудное молоко. Накапливается в коже, мышечной ткани и преимущественно в печени и почках. Содержится в большом количестве в желчи. Благодаря реадсорбции в кишечнике из желчи длительное время присутствует в плазме. Выводится из организма почками.

При применении диафенилсульфона могут наблюдаться общая слабость, снижение аппетита, диспепсические явления, головокружение, головная боль, сердцебиение, боли в области сердца, парестезии, кожные высыпания. Наиболее серьезное проявление побочного действия — гемолиз разной степени и метгемоглобинемия. Гемолиз наблюдается преимущественно у лиц с дефицитом в эритроцитах глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы. Проявления побочного действия исчезают после прекращения лечения. Диафенилсульфон противопоказан при болезнях почек, анемии. Нельзя назначать в сочетании с амидопирином и барбитуратами.

[1] Данные в отношении противомикробного действия не приводятся.
[2] Применяется при лечении лепры.

Диафенилсульфон выпускается в таблетках по 0,1 г.

Лучшую переносимость имеет новый препарат этой же группы — диформилдиаминодиафенилсульфон[1].

3. МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОУСТОЙЧИВЫХ ФОРМ МАЛЯРИИ

При подозрении на лекарственную устойчивость к определенному препарату необходимо переходить к препаратам, с которыми данный препарат не связан возможностью групповой или перекрестной устойчивости.

В настоящее время наибольшее значение имеет устойчивость P. falciparum одновременно к хлорохину, пириметамину (хлоридин), мепакрину (акрихин), прогуанилу (бигумаль) — множественная устойчивость. Как указывалось выше, малярия, вызванная такими штаммами, зачастую хорошо поддается действию хинина или препаратов из группы сульфаниламидов (сульфазин, сульфапиридазин, сульфадиметоксин, сульфадоксин=сульформетоксин, сульфален) и сульфонов (диафенилсульфон). При этом эффективность сульфаниламидов и сульфонов повышается при применении их с хлоридином, триметопримом или хинином.

Схемы лечения

Если установлена устойчивость к хлорохину или множественная устойчивость, то прекращение острых проявлений тропической малярии может быть достигнуто назначением хинина. При отсутствии эффекта следует немедленно переходить к применению препаратов по одной из схем, указанных ниже (табл. 26). Однако и в тех случаях, когда под действием хинина приступы прекращаются, радикальное излечение часто не наступает. Поэтому хинин целесообразно комбинировать с другими препаратами (см. также приложение 2).

Если по анамнестическим данным известно, что заражение малярией могло наступить в местности, где регистрируется устойчивость к хлорохину или множественная устойчивость, лечение хлорохином необходимо проводить под

---

[1] Диформилдиаминодиафенилсульфон — препарат зарубежный; изучается его эффективность при применении per se или в сочетании с хлорохином и примахином для химиопрофилактики малярии, устойчивой к хлорохину (D. Clyde et al., 1970, 1971). Диформилдиаминодиафенилсульфон СССР не закупает.

Таблица 26

Лечение тропической малярии, устойчивой к хлорохину

Препараты и их комбинации	Разовая доза для взрослых (в г)	Схема применения
Хинин сернокислый	0,65	3 раза в день, подряд 10—14 дней; могут наблюдаться рецидивы (см. приложение 2)
Хинин сернокислый	0,65	3 раза в день, подряд 14 дней
Хлоридин *	0,05	1 раз в день, подряд первые 3 дня
Сульфазин	0,5	4 раза в день, подряд 7 дней
Хлоридин	0,05	В один прием в 1-й день
Сульфапиридазин	1	В один прием в 1-й день
	0,5	В один прием последующие 4 дня
Хлоридин	0,05	В один прием в 1-й день
Диафенилсульфон	0,1	1 раз в день, подряд 6 дней
Хлоридин	0,05	1 раз в день, подряд первые 3 дня
Сульфадоксин	1	Оба препарата принимаются однократно в один и тот же день **
Хлоридин	0,05	
Сульфадоксин	1	В один прием в 1-й день
	0,5	В один прием во 2-й день
Хлоридин	0,05	В один прием в 1-й день
Диафенилсульфон	0,025	1 раз в день ежедневно на протяжении 4 недель
Хинин сернокислый	0,65	3 раза в день, подряд первые 14 дней
Хлоридин	0,05	1 раз в день, подряд первые 3 дня
Сульфален	0,5	1 раз в день, 4 дня подряд
Хлоридин	0,025	1 раз в день, подряд первые 3 дня
Сульфален	0,5	2 раза в 1-й день
	0,5	1 раз в день, 2 последующих дня
Хлоридин	0,025	1 раз в день, подряд первые 3 дня

* По рекомендациям ВОЗ суточная доза хлоридина в этой схеме может быть увеличена до 0,07 г (см. Химиотерапия малярии. ВОЗ, 1969, с. 39).

** За рубежом оба препарата выпускаются также в виде комбинированных таблеток Fansidar (см. стр. 34).

Продолжение таблицы см. на стр. 66.

Продолжение табл. 26

Препараты и их комбинации	Разовая доза (в г)	Схема применения
Сульфален *	0,75—1	Оба препарата принимаются однократно в 1 или 2 приема в один и тот же день
Триметоприм **	0,5	
Сульфален ***	0,5	2 раза в первый день
	0,5	1 раз в день, 2 последующих дня
Хлоридин	0,025	1 раз в день, подряд первые 3 дня
Хинин	1,2—1,5	1 раз в день, подряд первые 10—14 дней

* Детям назначается сульфален по 20—25 мг/кг веса тела + хлоридин 1 мкг/кг или вместо хлоридина — триметоприм — 12,5 мг/кг (W. Peters, 1971)

** См. сноску на стр. 60. Триметоприм в этой комбинации может быть заменен на хлоридин в дозе 0,05 г.

*** Схема, рекомендуемая при тяжелом течении.

строгим врачебным наблюдением и при первых признаках, свидетельствующих о неподатливости инфекции хлорохину (непрекращающиеся приступы, симптомы начинающейся комы), следует немедленно назначить хинин или одну из комбинаций (табл. 26 и приложение 2). В тех случаях, когда врачебный контроль за эффективностью лечения с первых дней применения хлорохина невозможен, с самого начала лечения следует к хлорохину, применяемому по стандартной схеме, добавлять хинин либо одну из комбинаций препаратов, рекомендуемых для лечения малярии, устойчивой к хлорохину (табл. 26 и приложение 2). При злокачественном течении (церебральная форма и др.) необходимо также обеспечить патогенетическое лечение (см. стр. 52). При почечной недостаточности суточная доза хинина не должна превышать 0,65 г (W. Peters, 1970, с. 526).

При лечении малярии, вызванной штаммами из Тропической Африки, устойчивыми к прогуанилу (бигумаль) или пириметамину (хлоридин), в большинстве случаев положительный результат могут дать хлорохин, амодиахин, хинин или акрихин. Если эффекта нет, рекомендуется применить одну из указанных выше комбинаций препаратов.

4. ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

В настоящее время основное внимание направлено на изучение устойчивости к хлорохину — наиболее широко применяемому препарату для лечения и химиопрофилактики малярии. ВОЗ предложена система оценки степени устойчивости штаммов P. falciparum к хлорохину и к дру-

гим препаратам той же группы (Химиотерапия малярии. ВОЗ, 1969, с. 56). Она основана на определении скорости исчезновения бесполых эритроцитарных форм паразита из крови и срока наступления рецидивов после проведения стандартного курса лечения хлорохином. Хлорохин назначается внутрь три дня подряд в суммарной дозе 2,5 г, что соответствует 1,5 г основания. Первый день лечения обозначается как день 0. Срок наблюдения — 28 дней от начала лечения.

По этой системе штаммы делятся на чувствительные — применение хлорохина по стандартной дозе приводит к полному (радикальному) излечению — и на обладающие устойчивостью I, II, III степени (табл. 27).

Таблица 27

Реакция бесполых эритроцитарных форм P. falciparum в отношении препаратов из группы 4-аминохинолинов (хлорохин=делагил или нивахин, амодиахин, плаквенил)

Оценка отношения паразита к препарату		Ход паразитемии после введения препарата
Чувствительность		Исчезновение бесполых форм, начиная с первого дня лечения, за период 7 дней. Рецидивы отсутствуют
Устойчивость	степень I	Исчезновение бесполых форм в те же сроки, что и при чувствительном штамме, но с последующим рецидивом
	степень II	Снижение численности бесполых форм в крови, но без их исчезновения
	степень III	Выраженного снижения бесполых форм не наблюдается; возможно даже нарастание их численности

Цель такой градации — сравнить степень устойчивости разных географических штаммов.

Эффективность лечения может быть различной в зависимости не только от свойств самого штамма, но и от уровня иммунитета у больного. У взрослых жителей малярийных мест, обладающих некоторой степенью иммунитета к этой инфекции, препарат может давать эффект при меньшей дозе, чем у неиммунных.

V. ХИМИОПРОФИЛАКТИКА МАЛЯРИИ

Химиопрофилактика — применение препаратов для воздействия на малярийных паразитов в организме человека, имеющее следующие цели:

1) полное предупреждение развития инфекции или предотвращение приступов малярии у лиц, подвергающихся заражению, путем недопущения появления бесполых эритроцитарных форм паразита или резкого ограничения их размножения — личная химиопрофилактика;

2) предотвращение передачи малярии путем уничтожения или повреждения половых форм паразита в крови зараженных лиц — общественная химиопрофилактика;

3) ограничение распространения малярии путем воздействия на внеэритроцитарные стадии паразита (при трехдневной и четырехдневной малярии), которые в следующем сезоне дают начало эритроцитарным стадиям, что обеспечивает связь между сезонами передачи малярии — межсезонная химиопрофилактика.

1. ЛИЧНАЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКА

Различают две формы этого типа химиопрофилактики — радикальную и клиническую (паллиативную).

Радикальная химиопрофилактика. Препараты, действующие на спорозоиты, пока неизвестны.

Полное предупреждение развития тропической малярии в части случаев может быть достигнуто назначением бигумаля или хлоридина, действующих на преэритроцитарные (тканевые) стадии паразита; однако это действие неравноценно в отношении разных штаммов. Радикальную химиопрофилактику против штаммов P. falciparum, устойчивых к хлорохину, может, по-видимому, обеспечивать прогуанил (T. McKelvey et al., 1971; см. табл. 28, стр. 71).

В отношении трехдневной малярии с короткой инкубацией бигумаль и хлоридин способны лишь предупредить первичную серию приступов и ближние рецидивы. Для предупреждения отдаленных рецидивов необходимо назначать хиноцид или примахин. В отношении трехдневной малярии с длительной инкубацией хиноцид или примахин, назначаемые на любом отрезке инкубационного периода, могут полностью предупредить развитие инфекции.

Клиническая химиопрофилактика. Регулярное применение препаратов, действующих на эритроцитарные стадии плазмодиев, — хлорохин (делагил или нивахин), амодиа-

хин, плаквенил, бигумаль (прогуанил), хлорпрогуанил, хлоридин (пириметамин) — по указанным схемам предупреждает развитие приступов на весь срок приема препаратов. Массовое длительное применение последних трех препаратов влечет за собой опасность возникновения у паразитов устойчивости к ним. Ранее применяли хинин и акрихин (табл. 28, 29).

Обе формы личной химиопрофилактики (радикальная и клиническая) могут проводиться как в отношении отдельных лиц и небольших контингентов, так и в массовом порядке с охватом больших коллективов в местностях, где происходит передача малярии.

В интенсивных очагах малярии личная химиопрофилактика проводится в первую очередь всем прибывающим из немалярийных местностей, беременным, детям, организованным контингентам, занятым на крупных стройках, сельскохозяйственных работах и т. п. В очагах, где ведется систематическая борьба с малярией, препараты раздаются всему населению.

Прием препаратов должен начинаться за несколько дней до наступления условий, при которых возможно заражение (т. е. до прибытия в очаг, где в данный момент идет передача малярии или до начала сезона передачи малярии в данном очаге). Прием препаратов должен продолжаться 4—6 недель после прекращения возможности заражения. То же относится к местным контингентам, подлежащим личной химиопрофилактике, в очагах, где имеются сезонные разрывы в передаче малярии.

У лиц, заразившихся P. falciparum, продление химиопрофилактики на указанный срок обычно прекращает развитие инфекции.

У заразившихся другими видами малярийного паразита применение делагила или других шизотропных препаратов обеспечивает лишь предупреждение развития ранних клинических проявлений. По прекращении химиопрофилактики приступы могут появиться в сроки, характерные для отдаленных рецидивов (см. *Возбудитель малярии*, особенности жизненного цикла, стр. 5), а иногда значительно позднее, в отдельных случаях через 3—4 года. Поэтому по выезде из районов с высоким риском заражения трех- и четырехдневной малярией, для предупреждения поздних проявлений инфекции дополнительно назначается курс хиноцида или примахина (стр. 45).

Таблица 28

Схемы применения противомалярийных препаратов для личной химиопрофилактики взрослых

Препарат	Схема	Кратность приема	Дозы (в г)	Показания к применению
Делагил *	1	2 раза в неделю	0,25	Везде, за исключением территорий, где обнаружена устойчивость к хлорохину (см. стр. 58)
	2	1 раз в неделю	0,5	Те же
	3*	1 раз в неделю	1,0	Те же в районах с высоким риском заражения
	4*	4 раза в неделю	0,25	Те же
Нивахин *	1	Через день	0,1 (основание)	Везде, за исключением территорий, где обнаружена устойчивость к хлорохину
	2	2 раза в неделю	0,15 (основание)	Те же
	3*	6 раз в неделю	0,1 (основание)	Те же в районах с высоким риском заражения
Амодиахин *	1	1 раз в неделю	0,4 (основание)	Те же, что и для делагила
	2*	1 раз в неделю	0,6 (основание)	Те же в районах с высоким риском заражения
Плаквенил *	1	1 раз в неделю	0,4	Те же, что и для делагила
Хлоридин ** (пириметамин)	1	1 раз в неделю	0,025	Если нет делагила (или других препаратов из группы 4-аминохинолинов) и не регистрируется устойчивость к хлоридину (пириметамин)
	2	1 раз в неделю	0,05	Те же в районах с высоким риском заражения малярией
Бигумаль ** *** (прогуанил)	1	2 раза в неделю	0,2	Те же, что и для хлоридина; проводится лишь в тех случаях, когда не регистрируется устойчивость к бигумалю (прогуанил) или к другим препаратам этой же группы (хлорпрогуанил)
	2	Ежедневно ****	0,1	Те же
	3	»	0,2	Те же в районах с высоким риском заражения
Хлорпрогуанил	1	1 раз в неделю	0,02	Те же, что и для бигумаля
Акрихин	1	2 раза в неделю	0,2	Применяется при отсутствии других препаратов
	2	Ежедневно	0,1	Те же
Хинин	1	Ежедневно	0,5—0,65	Применяется при отсутствии других препаратов

* Дозы для делагила (хлорохин-дифосфат) и плаквенила приведены из расчета на выпускаемую в продажу соль препарата. Делагил, нивахин и амодиахин в больших дозах не должны применяться более, чем 1—2 года, ввиду опасности токсического действия. В случае необходимости продолжать химиопрофилактику следует перейти к препаратам других групп.

** Одновременно при этом может обеспечиваться радикальная химиопрофилактика тропической малярии благодаря воздействию на преэритроцитарные тканевые формы P. falciparum.

*** Систематический прием прогуанила (бигумаль) в дозе 0,2 г ежедневно может оказывать профилактическое действие в отношении тропической малярии в местностях, в которых встречаются штаммы P. falciparum, устойчивые к этому препарату (T. McKelvey et al., 1971) возможно потому, что преэритроцитарные стадии таких штаммов сохраняют чувствительность к нему.

**** Схема ежедневного приема препаратов имеет некоторые преимущества, так как, с одной стороны, легко усваивается стереотип в отношении приема и, с другой стороны, случайный вынужденный пропуск менее опасен, чем при схеме, основанной на более редких приемах (L. Bruce-Chwatt, 1971).

Таблица 29

Схемы применения противомалярийных препаратов для химиопрофилактики детей

Схема 1

Препарат	Кратность приема	Дозы препарата (в г)*					Примечание
		до 1 года	1—3 года	4—6 лет	7—11 лет	подростки	
Хлорохин (основание)	1 раз в неделю	0,037—0,05 (1/4—1/3 таблетки)	0,075—0,1 (1/2—2/3 таблетки)	0,112—0,15 (3/4—1 таблетка)	0,15—0,2 (1—1 1/3 таблетки)	0,225—0,3 (1 1/2—2 таблетки)	В условиях высокого риска заражения доза удваивается
Амодиахин (основание)	1 раз в неделю	0,05 (1/4 таблетки)	0,1 (1/2 таблетки)	0,15 (3/4 таблетки)	0,2 (1 таблетка)	0,3—0,4 (1 1/2—2 таблетки)	Однократная доза один раз в две недели не рекомендуется
Пириметамин (хлоридин)	1 раз в неделю	0,006 (1/4 таблетки)	0,012 (1/2 таблетки)	0,012—0,025 (1/2—1 таблетка)	0,025 (1 таблетка)	0,025—0,05 (1—2 таблетки)	Показания к применению те же, что и у взрослых; высшая доза — в условиях высокого риска заражения (см. табл. 29)
Прогуанил (бигумаль)	Ежедневно	0,025 (1/4 таблетки)	0,05 (1/2 таблетки)	0,075 (3/4 таблетки)	0,1 (1 таблетка)	0,1 (1 таблетка)	В условиях высокого риска заражения доза удваивается. Показания те же, что и у взрослых (см. табл. 28)
Мепакрин (акрихин)	Детям 1—3 лет 2 раза в неделю, старше 3 лет — ежедневно	Не назначается	0,025 (1/4 таблетки)	0,025 (1/4 таблетки)	0,05 (1/2 таблетки)	0,075 (3/4 таблетки)	Назначается, если нет других препаратов
Хинин	Ежедневно	0,065	0,13—0,2	0,2—0,26	0,26—0,45	0,45—0,65	Назначается, если нет других препаратов

Примечание. 1 таблетка дифосфорнокислой соли хлорохина весом 0,25 г содержит 0,15 г основания.

* L. Bruce-Chwatt, 1970, с. 814.

Схема 2

Продолжение таблицы 29

Препарат	Кратность приема	Дозы препарата (в г)*						Примечание
		до 1 года	1—3 года	4—6 лет	7—10 лет	11—16 лет	старше 16 лет	
Хлорохин (основание)	1 раз в неделю	0,037	0,075	0,1	0,15	0,225	0,3	Показания те же, что и для взрослых
Амодиахин (основание)	1 раз в неделю	—	0,1	0,133	0,2	0,3	0,4	Те же
Пириметамин	1 раз в неделю	—	0,006	0,012	0,018	0,025	0,025	» »
Прогуанил	Ежедневно	0,025	0,05	0,05	0,075	0,1	0,1	» »
Мепакрин	Ежедневно	—	—	0,025	0,05	0,075	0,1	Назначается, если нет других препаратов
Хинин	Ежедневно	0,065	0,13	0,13—0,2	0,2—0,25	0,3—0,5	0,5—0,65	То же

* G. Covell et al., 1955, с. 87.

Таблица 30

Комбинации препаратов, применяемые для химиопрофилактики малярии

Препараты	Разовая доза (в г)	Схема применения	Примечание
Хлорохин * **	0,3 из расчета на основание	1 раз в неделю	Комбинация хлорохина с примахином (см. также таблетки «С—Р», стр. 34) может быть неэффективна в районах распространения штаммов P. falciparum, устойчивых к хлорохину
Примахин	0,045 из расчета на основание		
Амодиахин *	0,45 из расчета на основание	1 раз в 2 недели	См. комбинацию хлорохина с примахином
Примахин	0,045 из расчета на основание		
Диафенилсульфон (DDS)	0,025	1 раз в неделю	Данная комбинация применяется в районах распространения штаммов P. falciparum, устойчивых к хлорохину. При ее применении отмечено побочное действие в виде тошноты, болей в животе, изредка поноса и головной боли (J. Arnold, 1969), обусловленное, по-видимому, токсическим действием диафенилсульфона. Изучается целесообразность замены диафенилсульфона на препарат той же группы — диформилдиаминодиафенилсульфон (см. сноску к стр. 64)
Хлорохин	0,3 из расчета на основание		
Примахин	0,045 из расчета на основание		
Прогуанил	0,2	Ежедневно в период пика заболеваемости малярией***	Применяется для химиопрофилактики тропической малярии, устойчивой к хлорохину, в австралийских войсках в Ю. Вьетнаме (L. Bruce-Chwatt, 1971; см. также стр. 68, *Радикальная химиопрофилактика*)***
Диафенилсульфон	0,025		

* Химиотерапия малярии. ВОЗ, 1969, с. 29 и 36.

** Для предупреждения возможности поздних проявлений трехдневной малярии прием комбинации хлорохина (или амодиахина) с примахином должен продолжаться 8 недель после прекращения условий, в которых могло наступить заражение (выезд из очага или окончание сезона передачи малярии). Если прием этой комбинации прекращается раньше, назначается 14-дневный курс примахина по обычной схеме (L. Bruce-Chwatt, 1971).

*** Эта схема представляет собой частный случай сезонной, или срочной химиопрофилактики, имеющей своим назначением максимальное предохранение от заражения организованных контингентов, занятых на строительных или сельскохозяйственных работах и т. п., на определенную часть малярийного сезона (Ш. Д. Мошковский, 1935).

В ряде тропических гиперэндемичных очагов, где передача малярии идет практически без перерыва, личная химиопрофилактика проводится круглый год.

В местностях с очень интенсивной передачей малярии, даже при регулярном проведении химиопрофилактики, у части лиц могут иногда наступать стертые проявления малярии — недомогание, познабливание, головная боль. Лица, принимающие препараты, должны быть предупреждены, что при появлении указанных симптомов им следует сейчас же обратиться к врачу и при обнаружении малярийных паразитов пройти курс лечения.

В некоторых странах личная химиопрофилактика проводится комбинацией препаратов (табл. 30) — хлорохина или амодиахина с примахином, хлорохина с пириметамином (Химиотерапия малярии. ВОЗ, 1969, с. 36). Включение примахина в комбинацию с хлорохином может быть рассчитано на гибель не только бесполых эритроцитарных форм, но и форм паразита, за счет которых наступают поздние проявления трехдневной малярии после окончания химиопрофилактики; тем самым предупреждается наступление отдаленных рецидивов и достигается радикальное излечение. Кроме того, действуя на гамонты всех видов плазмодиев, примахин и пириметамин обеспечивают общественную химиопрофилактику, если они назначаются в период эффективной заражаемости комаров.

Добавление к препарату одного механизма действия препарата, обладающего другим механизмом действия

Таблица 31

Схемы применения комбинированных таблеток Дарахлор для химиопрофилактики

Контингенты	Дозы в таблетках					Кратность приема
	до 1 года	1–5 лет	6–10 лет	11–15 лет	свыше 15 лет	
Вновь прибывшие в эндемичный район	1/4	1/2	1	1–2	2	1 раз в неделю
Местные жители эндемичных районов	1/2	1	2	2	2	1 раз в месяц

на возбудителя, как, например, хлорохина к пириметамину, может ограничивать развитие устойчивости к этому препарату (см. стр. 35). Диафенилсульфон активен в отношении штаммов, устойчивых к хлорохину, и с множественной устойчивостью. При назначении его в комбинации с пириметамином повышается совокупная эффективность обоих препаратов и ограничивается возможность развития устойчивости к ним.

Тактика приема комбинации препаратов после выезда из очага (или прекращения сезона передачи малярии) такая же, как препаратов, применяемых по отдельности.

Таблица 32

Схемы применения комбинированных таблеток Малоприм для химиопрофилактики *

Дозы в таблетках			Кратность приема
до 5 лет	5—10 лет	взрослые	
1/4	1/2	1	1 раз в неделю

* О возможном побочном действии см. примечание к комбинации препаратов, содержащей диафенилсульфон (табл. 30).

За рубежом некоторые сочетания препаратов, применяемых для химиопрофилактики, выпускаются в виде готовых комбинаций: Дарахлор — дараприм (пириметамин) с хлорохином, «С—Р» — хлорохин с примахином, Малоприм — малоцид (пириметамин) с дапсоном (диафенилсульфон). Камоприм (камохин-амодиахин) с примахином (табл. 30—32).

2. ОБЩЕСТВЕННАЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКА

Эта форма химиопрофилактики проводится назначением гамотропных препаратов (см. стр. 19) в период эффективной заражаемости комаров[1] всем больным ма-

[1] Период эффективной заражаемости комаров есть та часть малярийного сезона, которая начинается с наступлением температурных условий, необходимых для созревания спорозоитов в комаре, и заканчивается в момент, после которого, в связи с понижением температуры, спорогония либо не может начаться, либо начавшись, не завершается. С появлением у комаров зрелых спорозоитов начинается период передачи малярии человеку. Этот период может частично совпадать, в особенности на юге, с периодом эффективной заражаемости комаров, но всегда заканчивается позднее его (см. Ш. Д. Мошковский «О фенологии инфекции и некоторых связанных с ней понятиях эпидемиологии трансмиссивных инфекций». Ж. Гиг., эпид., микроб., иммунол. Прага, 1961, 5, с. 459, а также сноску на стр. 81).

лярией, паразитоносителям и лицам, которые по эпидемиологическим условиям могут оказаться зараженными малярией, с целью не допустить передачу малярии от них.

Воздействие на половые стадии малярийного паразита имеет особо большое значение в борьбе с тропической малярией ввиду того, что гамонты P. falciparum могут длительное время сохранять жизнеспособность в крови. Однако общественная химиопрофилактика не менее важна и при малярии, вызываемой остальными видами плазмодиев, несмотря на то, что гамонты этих видов сохраняют способность заражать комара лишь в течение немногих часов после созревания. Эпидемиологический эффект гамотропных препаратов определяется не размером абсолютного уменьшения срока жизнеспособности гамонтов, а тем, во сколько раз этот срок сокращается. Поэтому обезвреживание гамонтов по мере их созревания может резко сократить интенсивность передачи малярии.

Общественная химиопрофилактика может осуществляться либо как специальное мероприятие, либо как результат других мероприятий, при которых используются препараты, обладающие, помимо гамотропных свойств, способностью воздействовать на бесполые эритроцитарные или тканевые стадии паразита. Всякое применение гамотропных препаратов (в порядке личной химиопрофилактики, радикального лечения и т. д.) в период эффективной заражаемости комаров обеспечивает в том или ином объеме общественную химиопрофилактику. Пример мероприятия, сочетающего две цели — предупреждение тяжелых проявлений малярии и общественную химиопрофилактику — предварительное лечение (см. стр. 37, 55).

В очагах с низкой пораженностью населения, при условии тщательного выявления больных малярией, нет необходимости в проведении общественной химиопрофилактики как специального мероприятия. Полный курс примахина или хиноцида при трехдневной и четырехдневной малярии (см. стр. 45), не только приводит к радикальному излечению, но уже с первых приемов этих препаратов обеспечивает обезвреживание гамонтов.

При лечении тропической малярии в период эффективной заражаемости комаров препаратами, не активными в отношении гамонтов (делагил, амодиахин, плаквенил, акрихин, хинин), в целях общественной химиопрофилактики следует назначать препарат, обладающий гамотропным действием (примахин, хлоридин, хлорпрогуанил) (табл. 33).

Этим достигается обезвреживание гамонтов как циркулирующих в периферической крови, так и формирующихся.

Таблица 33

Схемы применения противомалярийных препаратов в целях общественной химиопрофилактики тропической малярии *

Препарат	Суточная доза (в г)	Схема применения
Примахин	0,015 из расчета на основание препарата	Начиная с первого дня лечения хлорохином, амодиахином, плаквенилом, хинином (но не акрихином), 3 дня подряд
Хлоридин	0,025	В первые 2 дня лечения хлорохином, амодиахином, плаквенилом, хинином
Хлорпрогуанил	0,05	То же

* Ввиду того, что заражение комаров происходит в основном в вечерние, ночные и предутренние часы [а по последним данным F. Hawking et al. (1968, 1971) на эти же часы приходятся и сроки заразности гамонтов], можно рекомендовать всю суточную дозу примахина давать в один прием в предвечерние часы или в эти часы давать половину суточной дозы, а вторую половину — перед самым сном. Хлоридин медленно всасывается, поэтому можно назначать его полную суточную дозу в послеобеденное время.

При отсутствии указанных препаратов можно назначить бигуналь по 0,2 г на протяжении 7 дней.

На территориях, где существуют условия передачи и может иметь место завоз малярии, в период эффективной заражаемости комаров необходима особая бдительность в отношении лиц, прибывающих из малярийных местностей. При выявлении больных или паразитоносителей лечение следует проводить с включением гамотропных препаратов.

В очагах с высокой пораженностью, как старых, так и возникающих, в которых ведется систематическая борьба с малярией, общественную химиопрофилактику можно проводить как массовое мероприятие, практически всему населению, в первую очередь больным и паразитоносителям, группам, наиболее подверженным заражению, а также вновь прибывающим неиммунным контингентам и детям, у которых продукция гамонтов идет наиболее интенсивно. Применяют хлоридин 1 раз в неделю в суточной дозе 0,025 г взрослым (детям доза по возрасту, табл. 29) или хлорпрогуанил 1 раз в неделю в суточной дозе 0,02 г

взрослым[1] в течение всего периода эффективной заражаемости комаров. Для предупреждения развития устойчивости к хлоридину желательно добавлять делагил по 0,5 г.

В особых случаях массовое назначение гамотропных препаратов в период эффективной заражаемости комаров можно проводить также контингентам, которые имеют или могут иметь в своем составе невыявленных зараженных малярией лиц, прибывающим на вновь осваиваемые необжитые территории, где возможна передача малярии.

Массовая общественная химиопрофилактика может оказаться важнейшим мероприятием в районах, где распространены лекарственноустойчивые штаммы малярийных паразитов. При наличии устойчивости к хлоридину, (которая распространяется не только на бесполые эритроцитарные формы, но и на гамонты), используют примахин[2].

Исключительное значение приобретает общественная химиопрофилактика также в местностях, где возникла устойчивость комаров к инсектицидам остаточного действия, применение которых рассчитано на преимущественное уничтожение комаров, имевших возможность заразиться малярией. Необходимое уменьшение заражаемости комаров может быть достигнуто гамотропными препаратами.

3. МЕЖСЕЗОННАЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКА

Этот тип химиопрофилактики проводится в местностях, где имеются сезонные разрывы в передаче трехдневной и четырехдневной малярии, в течение которых возбудитель сохраняется у человека в виде внеэритроцитарных стадий.

Межсезонная химиопрофилактика рассчитана на предупреждение отдаленных рецидивов трехдневной малярии с короткой инкубацией и первичных проявлений трехднев-

---

[1] При отсутствии этих препаратов можно назначать ежедневно бигумаль в суточной дозе 0,1 г взрослым.

[2] По аналогии со схемами применения препаратов из группы 8-аминохинолинов (плазмохин, плазмоцид), принятыми в СССР в прошлые годы в целях общественной химиопрофилактики (Инструкция по применению противомалярийных препаратов, 1938, с. 14; Методические указания, 1954, с. 125), можно рекомендовать прием примахина 2 раза в неделю (взрослым) в суточной дозе 0,015 г основания (детям — в зависимости от возраста) с учетом противопоказаний (см. стр. 32) или в дозе 0,03 г основания 1 раз в неделю (W. Peters, 1970, с. 607, 681; D. Clyde et al., 1971).

Если в период эффективной заражаемости комаров проводится личная химиопрофилактика комбинацией хлорохина (или амодиахина) с примахином, то тем самым соответствующие контингенты охватываются и общественной химиопрофилактикой.

ной малярии с длительной инкубацией, отдаленных рецидивов четырехдневной малярии, проявлений малярии у лиц, подвергавшихся личной химиопрофилактике. Проводится путем назначения курса примахина или хиноцида (см. стр. 47) в период между малярийными сезонами (не позднее начала периода эффективной заражаемости комаров).

В очагах с низкой пораженностью населения межсезонной химиопрофилактике подвергаются активно выявляемые при специальных обследованиях лица, которые в прошлом сезоне: а) болели, но не лечились, б) лечились, но не получали хиноцида или примахина, в) применяли личную химиопрофилактику и г) у которых не были зарегистрированы проявления малярии, но вероятность заражения которых в предыдущем сезоне была высока. В очагах с высокой пораженностью, где указанные контингенты составляют значительную часть, межсезонной химиопрофилактикой охватывается все население.

Контингентам, которым противопоказан хиноцид или примахин (лица с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы), вместо межсезонной химиопрофилактики назначается, на весь период эффективной заражаемости комаров, хлоридин (или хлорпрогуанил, бигумаль) по схеме общественной химиопрофилактики (см. стр. 79).

* * *

Показания к применению массовой химиопрофилактики, выбор ее типа, определение ее максимально возможной эпидемиологической эффективности и тактика проведения устанавливаются в общем плане борьбы с малярией, разрабатываемом с учетом периодов малярийного сезона [1], применительно к конкретной эпидемиологической ситуации.

При всех типах химиопрофилактики особенно большое значение имеет тщательный контроль полноты выявления лиц, которым препарат назначается, фактического приема препарата, его всасываемости, а также анализ достигаемого эффекта — клинического и эпидемиологического. Неполный охват лиц, которые должны принимать препарат, или нарушение некоторыми из них регулярности приема, имеют неодинаковое значение при разных типах химиопрофилактики. При личной химиопрофилактике такие прорывы могут привести к появлению приступов у соответственных лиц еще в данном сезоне. Наступающее при этом увеличение резервуара возбудителя может повышать интенсивность передачи малярии, но лишь в той степени, в какой оно захватывает период эффективной заражаемости комаров. Прорывы при общественной химиопрофилактике не отражаются на состоянии указанных выше лиц, но увеличивают риск заражения для всего населения в данном сезоне. Дефекты межсезонной химиопрофилактики приводят как к появлению приступов малярии у соответственных лиц, так и к усилению передачи инфекции, но уже в следующем сезоне. При последних двух

[1] О малярийном сезоне и его структуре в связи с сезонным распределением противомалярийных мероприятий см. в кн.: Эпидемиология и медицинская паразитология для энтомологов (1951, с. 210—226), а также сноску на стр. 77.

типах химиопрофилактики нарушения особенно опасны в эпидемиологическом отношении, так как увеличение резервуара возбудителя падает на весь период эффективной заражаемости комаров (данного сезона — при общественной и будущего сезона — при межсезонной).

4. ХИМИОПРОФИЛАКТИКА МАЛЯРИИ ПРИ ПЕРЕЛИВАНИИ КРОВИ И ГЕМОТЕРАПИИ

Если для переливания крови или гемотерапии используется кровь донора, который может быть носителем малярийной инфекции (см. *Прививная малярия,* стр. 13), то реципиенту сразу после введения крови назначается делагил (хлорохин) или другой препарат по схемам лечения острых проявлений малярии (см. стр. 37). При исключении тропической малярии можно ограничиться однократным назначением реципиенту делагила в дозе — для взрослого — 1 (0,6 г основания) за несколько часов до введения крови (Н. А. Тибурская и О. С. Врублевская, 1965).

Если штамм возбудителя тропической малярии, введенный с кровью, устойчив к делагилу, то прием этого препарата реципиентом не предупреждает заболевания. В условиях, где не исключена такая возможность, следует непосредственно после введения крови назначить реципиенту препараты по одной из схем лечения лекарственноустойчивой малярии (см. табл. 26 и приложение 2).

В малярийных местностях, где находящиеся на учете доноры в значительной своей части могут оказаться зараженными малярией, рекомендуется систематически назначать им делагил по схеме личной химиопрофилактики. Независимо от того, реципиенты должны получать препарат, как указано выше (L. Bruce—Chwatt, 1972).

При возникновении посттрансфузионного заболевания малярией лечение (стр. 37 и приложение 1; табл. 26 и приложение 2) проводится без добавления примахина или хиноцида (ввиду отсутствия отдаленных рецидивов при малярии, привитой с кровью). Однако в период эффективной заражаемости комаров (при наличии переносчика) в целях общественной химиопрофилактики независимо от видовой формы малярии следует назначать примахин или другой препарат, обладающий гаметропным действием, по схеме, указанной в табл. 33.

5. ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ЛЕКАРСТВЕННОУСТОЙЧИВОЙ МАЛЯРИИ

В местностях, где распространены штаммы P. falciparum, устойчивые к хлорохину, и с множественной устойчивостью, изучается эффективность комбинаций препаратов (см. *Клиническая химиопрофилактика,* табл. 30 и 32), и прогуанила (бигумаль) (см. стр. 71, табл. 28).

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ОСНОВНЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ ИЛИ ПАРАЗИТОНОСИТЕЛЬСТВЕ

Трехдневная малярия (вызываемая Plasmodium vivax и P. ovale), четырехдневная малярия

	Препарат	День лечения**	Суточная доза (в г) взрослого	Схема применения	Примечание
Назначается один из препаратов	Делагил (хлорохин)	1-й	1,0 (0,6 основания) и 0,5* (0,3 основания)	С интервалом 6—8 часов	Нивахин применяется в тех же дозах, что и делагил из расчета на основание хлорохина
		2—3-й	0,5 (0,3 основания)	В один прием	
	Амодиахин	1-й	0,6 (основания)	В один прием	
		2—3-й	0,4 (основания)	В один прием	
	Плаквенил	1-й	0,8 и 0,4	С интервалом 6—8 часов	
		2—3-й	0,4	В один прием	
С добавлением одного из препаратов	Хиноцид схема 1	4—13-й	0,03	В один—два приема	Схема 2 показана при лечении тяжелобольных и ослабленных, желательно в стационаре
	схема 2	4—17-й	0,02	В один—два приема	
	Примахин	1—14-й	0,027 (0,015 основания)	В один—три приема	

* Дополнительная доза делагила в первый день лечения назначается при *тяжелом* течении (и при тропической малярии).

** Специфическое лечение малярии в остром периоде должно продолжаться до прекращения приступов и исчезновения паразитов из крови, что может потребовать продолжения лечения на 1—2 дня по сравнению со сроками, приведенными *в схемах. В добавочные дни доза препарата* та же, что и в последние дни лечения по соответствующей схеме.

Тропическая малярия

Делагил=хлорохин (или нивахин), амодиахин и плаквенил применяются в тех же дозах и по тем же схемам, что и при трехдневной и четырехдневной малярии. По показаниям курс лечения может продолжаться до 5 дней.При тропической малярии, вызванной рядом штаммов P. falciparum тропической и субтропической зоны, даже после такого курса лечения могут наблюдаться тяжело протекающие рецидивы. Поэтому лицам,заразившимся в этих зонах, рекомендуется после прекращения острых проявлений, продолжать прием делагила в течение 6—8 недель в дозе для взрослых 0,5—1 г (0,3—0,6 г основания) 1 раз в неделю (Химиотерапия малярии. ВОЗ, 1969, с. 38). В тех случаях, когда существует опасность распространения инфекции от больного или паразитоносителя через переносчика, дополнительно назначают один из препаратов, обладающих гамотропным действием в отношении P. falciparum (примахин, хлоридин, хлорпрогуанил, бигумаль; см. стр. 79).

Примечание. При лечении детей, независимо от видовой формы малярии, дозы препаратов уменьшаются в соответствии с возрастом (см. стр. 38—47).

В некоторых развивающихся странах тропического и субтропического климата вес тела как у взрослых, так и у детей, в связи с особенностями конституции, питания и широким распространением паразитарных и других болезней, может быть значительно снижен. В этих условиях возникает необходимость уменьшить дозы препаратов, указанные в схемах.

* * *

В связи с выявившимся в последнее время широким распространением в ряде стран лекарственноустойчивых штаммов малярийных паразитов и возможностью их завоза в другие страны, в частности и в СССР, особое внимание должно быть обращено на эффективность лечения в начальном периоде введения противомалярийных препаратов.

Если в первые 24—48 часов после начала лечения состояние больного не улучшается, а численность паразитов продолжает оставаться значительной, что может угрожать жизни больного, необходимо тщательно проверить, не было ли нарушений в приеме прапарата и каково было его всасывание. Для определения препарата в моче существуют специальные методы (Лекарственная устойчивость малярийных паразитов. ВОЗ, 1966, стр. 78). В случае нарушения всасывания что чаще всего бывает при рвоте и поносах, необходимо перейти на парентеральное введение препарата (см. стр. 48). При применении препаратов в таблетках следует также проверить их растворимость. При отсутствии таких нарушений следует выяснить, не является ли данный штамм паразита устойчивым к применяемому препарату (препаратам) (см. *Устойчивость малярийных паразитов к препаратам*, стр. 55; *Оценка степени лекарственной устойчивости,* стр. 66).

Если установлена устойчивость, следует перейти к препаратам применяемым для лечения лекарственноустойчивой малярии (стр. 64). Однако существующие методы лечения тропической малярии, вызванной штаммами с множественной устойчивостью, не всегда оказываются достаточно эффективными.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИИ, УСТОЙЧИВОЙ К ХЛОРОХИНУ

После лечения хинином тропической малярии, устойчивой к хлорохину (табл. 26), рецидивы могут наблюдаться в 70—90%. Для их предупреждения рекомендуется дополнительно назначить лечение по одной из следующих схем *

Препараты	Разовая доза для взрослых (в г)	Схема применения
Пириметамин (хлоридин)	0,025	2 раза в день, первые 3 дня лечения хинином
Пириметамин	0,025	2 раза в день, первые 3 дня лечения хинином
Сульфадиазин (сульфазин)	0,5	4 раза в день, первые 5 дней лечения хинином
Пириметамин	0,025	2 раза в день, первые 3 дня лечения хинином
Сульфазин	0,5	4 раза в день, первые 5 дней лечения хинином
Хлорохин	1 и 0,5	С интервалом 6—8 часов в 1-й день лечения хинином
Хлорохин	0,5	В один прием во 2 и 3-й день лечения хинином
Приметамин	0,05	Оба препарата принимаются однократно в первый день лечения хинином
Сульфадоксин (сульформетоксин)	1	
Хлорохин	1 и 0,5	С интервалом в 6—8 часов в 1-й день лечения хинином
Хлорохин	0,5	В один прием во 2 и 3-й день лечения хинином
Диафенилсульфон (DDS)	0,025	Ежедневно после окончания лечения хинином 30 дней подряд

* W. Peters, 1970, с. 526. Ряд новых схем продолжает апробироваться

Лекарственная устойчивость разных штаммов проявляется в разной степени, а при множественной устойчивости — в разном наборе препаратов, в отношении которых она выявляется. Спектры групповой и перекрестной устойчивости, а также наблюдаемая у устойчивых штаммов повышенная чувствительность к некоторым препаратам могут резко отличаться. Поэтому проблема лечения лекарственноустойчивой малярии очень сложна и устанавливать готовые стандарты лечения очень трудно и не всегда возможно. Во многих случаях для достижения успеха приходится подбирать последовательно разные комбинации препаратов, которые могут оказаться наиболее эффективными для данного штамма.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЦЕЛИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Цель применения / Группа препаратов			4-Аминохинолины	Пиримидины	Бигуаниды	9-Аминоакридины	Алкалоиды	Сульфаниламиды	Сульфоны	8-Аминохинолины
Химиотерапия	Предварительное лечение		*Хлорохин* (делагил) в сочетании с *хлоридином* или *примахином* (стр. 55)	*Хлоридин* (см. *Хлорохин*)	—	—	—	—	—	*Примахин* (см. *Хлорохин*)
	Лечение острых проявлений и паразитоносительства		*Хлорохин* (стр. 37, 48 и приложение 1), или нивахин (стр. 39), амодиахин (стр. 40), плаквенил (стр. 41)	*Хлоридин* — применяется при тропической малярии, устойчивой к хлорохину, в сочетании с хинином, сульфаниламидами и сульфонами (стр. 64 и табл. 26; приложение 2); в обычных условиях — только в сочетании с хлорохином (стр. 41) *Триметоприм* — применяется при тропической малярии, устойчивой к хлорохину, в сочетании с *сульфаленом* (стр. 66, табл. 26)	*Бигумаль* — уступает по эффективности препаратам из группы 4-аминохинолинов (стр. 42, 48); не рекомендуется применять при тяжелом течении	*Акрихин* — применяется при отсутствии других препаратов (стр. 42, 48)	*Хинин* — в обычных условиях применяется при отсутствии других препаратов (стр. 44, 51) При тропической малярии, устойчивой к хлорохину, является одним из основных препаратов (стр. 64 и табл. 26; приложение 2)	*Сульфадоксин* или сульфазин, сульфапиридазин, сульфален	*Диафенилсульфон*	—
			При тропической малярии, вызванной лекарственночувствительными штаммами, все препараты при достаточной дозировке и длительности лечения обеспечивают радикальное излечение					Применяются при тропической малярии, устойчивой к хлорохину, в сочетании с хинином, хлоридином или триметоприм (стр. 64 и табл. 26; приложение 2)		—
	Радикальное лечение трехдневной и четырехдневной малярии		—	—	—	—	—	—	—	*Хиноцид* или *примахин* (стр. 45)
Химиопрофилактика	Личная	Радикальная	—	*Хлоридин* (стр. 68) Эффективны в отношении некоторых штаммов P. falciparum	*Бигумаль* (стр. 68)	—	—	—	—	*Хиноцид* или *примахин* (стр. 68) эффективны в отношении штаммов, P. vivax с длительной инкубацией

Группа препаратов / Цель применения		4-Аминохинолины	Пиримидины	Бигуаниды	9-Аминоакридины	Алкалоиды	Сульфаниламиды	Сульфоны	8-Аминохинолины
Химиопрофилактика	Личная	Клиническая	*Хлорохин*, нивахин, плаквенил, амодиахин (стр. 68 и табл. 28, 29) *Хлорохин* в сочетании с *примахином* (см. *Примахин*) *Хлорохин* в сочетании с *хлоридином* (см. *Хлоридин*) *Амодиахин* в сочетании с *примаином* (см. *Примахин*)	*Хлоридин* (стр. 68 и табл. 28, 29) *Хлоридин* в сочетании с *хлорохином* (стр. 76, см. также *Дарахлор*, табл. 31 и стр. 34)	*Бигумаль* (стр. 68 и табл. 28, 29) *Хлорпрогуанил* (стр. 69 и табл. 28)	*Акрихин* (стр. 68 и табл. 28, 29)	*Хинин* (стр. 68 и табл. 28, 29)	Применения на практике пока не получили	*Диафенилсульфон* в сочетании с *хлорохином и примахином*, или с *прогуанилом* (стр. 77 и табл. 30) или с *пириметамином* (стр. 77; см. также *Малоприм*, табл. 32 и стр. 34); применяется в районах распространения штаммов P.falciparum, устойчивых к хлорохину	*Примахин* в сочетании с *хлорохином* или с *амодиахином* (стр. 76 и табл. 30; см. также таблетки «*С—Р*» и *Камоприм*, стр. 34)
			Не применяются в районах распространения штаммов, устойчивых к этим препаратам		Применяются при отсутствии других препаратов				
	Общественная		—	*Хлоридин* (стр. 79 и табл. 33)	*Бугумаль* (стр. 79, 80) *Хлорпрогуанил* (стр. 79 и табл. 33)	—	—	—	—	*Примахин* (стр. 79, табл. 33 и стр. 80)
			Не применяются в районах распространения штаммов, устойчивых к этим препаратам						
	Межсезонная		—	—	—	—	—	—	—	*Хиноцид* или *примахин* (стр. 81)
	При переливании крови и гемотерапии		Выбор препаратов							

см. стр. 82

СПИСОК НАЗВАНИЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И ЗАРУБЕЖНЫХ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИХ СИНОНИМОВ

ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНОХИНОЛИНА

Хлорохин дифосфат
Chloroquine
Chloroquinum
Делагил
Резохин
Хингамин
Aldaquin
Amcochlor
Aralen
Arechin
Arcochlor
Artrichin
Artrochin
Avloclor
Bemaphate
Chlorochin
Delagil
Dexiquine
Ediquin
Eplachlor
Gontochin
Hymaquinim
Imagon
Iroquine
Klorokin
Malaquin
Malarex
Myscoclor
Pharmaquin
Phosquin
Phyloquine
Quinachlor
Quinesal
Quinoscan
Ravaclor
Requin
Resochen
Resochin
Resoquine
Sanoquin
Simaclor
Tanakan
Tresochin
Trochin

Хлорохин сульфат
Nivaquine
Nivaquinum
Caryqine
Nivachine
Nivaquine B

Гидроксихлорохин
Hydroxychloroquinum
Плаквенил
Oxychloroquine
Oxychloroquinum
Plaquenil
Plaquinol
Quensyl
Reumoide
Suraprim

Амодиахин
Amodiaquine
Amodiaquinum
Basoquine
Cam-aqi
Camoquinal
Camoquine
Flavoquine
Fluroquine
Miaquine

ПРОИЗВОДНЫЕ 9-АМИНОАКРИДИНА

Акрихин
Acrichinum
Acrichina
Acriquine
Anofelin
Antimalarina
Arichin
Atabrin
Atabrine
Atadrin
Atatrin
Atebrin
Chemiochin
Chinacrine

Crinodora
Erion
Haffkinine
Hepacrine
Italchine
Lamblicide
Malaricida
Malarina
Mepacrin
Mepacrine
Mepacrinum
Metaquine
Methoquine
Metochin
Metocrine
Palacrin
Palacrine
Palusan
Pentilen
Plasmoquine E
Quinacrine
Tenicridine

ПРОИЗВОДНЫЕ БИГУАНИДА

Бигумаль
Bigumalum
Balusil
Biguanide
Chlorguanide
Chloroguanil
Chloriguane
Diguanyl
Drinupal
Guanatol
Lepadina
Paludrine
Palusil
Plasin
Proguanide
Proguanil
Proguanilum
Tirian

Циклогуанил памоат (эмбонат)
Cycloguanil pamoate (embonate)
Camoiar
Chlorguanide triazine
CI 501

Хлорпрогуанил
Chlorproguanil
Chloroproguanilum
Lapudrine

ПРОИЗВОДНЫЕ ДИАМИНОПИРИМИДИНА

Хлоридин
Chloridinum
Pyrimethamine
Pyrimethaminum
Tindurine
Darapram
Daraprim
Erbaprielina
Malocide

Триметоприм
Trimethoprim

АЛКАЛОИДЫ

Хинина гидрохлорид
Chininum hydrochloricum
Chininum muriaticum
Quinini hydrochloridum
Хинина дигидрохлорид
Chininum dihydrochloricum
Хинина сульфат
Chininum sulfuricum
Quinini sulfas

ПРОИЗВОДНЫЕ 8-АМИНОХИНОЛИНА

Хиноцид
Chinocid
Chinocidum
Cuinocide

Примахин
Primaquine
Primachinum
Avlon
Neo-Quipenyl

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

Сульфазин
Sulfazine
Sulfazinum
Sulfadiazinum
Adiazine
Cocodiazine
Codiazine
Cremodiazine
Debenal
Diazine
Di-azo-mil
Diazyl
Eskadiazine
Eustral
Keladiazine
Liquadiazine
Pirimal

Pyrimal
Sterazine
Sulfadizine
Sulfapyrimidine

Сульфапиридазин
Спофадазин
Квиносептил
Altezol
Aseptilex
Davosine
Deposulfal
Depo-Sulfamid K
Depovernil
Durasulf
Kynex
Lederkyn
Lentosulfa
Lidasin
Longamid
Longisulf
Midicel
Midikel
Myasulf
Neosulfon
Pirasulfon
Quinoseptyl
Retasulfin
Spofadazin
Spofadiazin
Sulfadazina
Sulfadurazin
Sulfalex
Sulfamethopyrazine
Sulphamethoxypyridazin
Sulfamethoxypyridazine
Sulfamethoxypyridazinum
Sulfurene
Ultrasulfon
Unosulf
Volocid

Сульфадиметоксин
Sulfadimethoxine
Sulfadimethoxinum
Depo-Sulfamid M
Levisul
Madribon
Madriquid
Persulfene
Sulfadimethoxypyrimidine
Sulfastop
Supersulfa

Сульфадоксин
Sulfadoxine
Sulfadoxinum
Ортосульфин
Sulformetoxine
Sulformethoxinum
Sulforthomidine
Fanasil
Fanzil

Сульфален
Sulfalene
Sulfalenum
Kelfizina
Sulfamethoxypyrasine

СУЛЬФОНЫ

Диафенилсульфон
Diaphenylsulfone
Diaphenilsulfonum
Aylosulfone
Croysulfone
Damitone
Daphone
Dapsone
DDS
Diatox
Diphenasone
Diphone
Disulone
Eporal
Novophone
Sulfadione
Udolac

ГОТОВЫЕ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ

Дарахлор
Darachlor
Daraclor

Камоприм
Camoprim

Малоприм
Maloprim

Фансидар
Fansidar
Fanisar
Fanador
Darafan

ЛИТЕРАТУРА

Государственная фармакопея. Изд. 10-е. М., 1968.

Инструкция по применению противомалярийных препаратов и стандарты лечения малярии. Л., 1938, с. 14.

Кассирский И. А. Очерки рациональной химиотерапии. М., 1951, с. 3.

Кассирский И. А. Малярия. В кн.: Болезни жарких стран. Изд. 2-е. М., 1964, с. 12.

Лекарственная устойчивость малярийных паразитов. ВОЗ. Серия технических докладов. № 296, 1966.

Малярия и ее профилактика в СССР. Ред. П. Г. Сергиев. М., 1963.

Машковский М. Д. Лекарственные средства. М., 1972.

Международная фармакопея. Изд. 2-е. ВОЗ, Женева, 1970.

Методические указания о диспансерном обследовании больных малярией. В кн.: Сборник важнейших официальных материалов по санитарным и противоэпидемическим вопросам. Ред. В. М. Жданов, М., 1954, т. 3, с. 125.

Мошковский Ш. Д. Химиопрофилактика малярии. Мед. паразитол., 1935, № 3, с. 161.

Он же. Основные закономерности эпидемиологии малярии. М., 1950, с. 180, 190, 227.

Он же. Антималярийные средства. В кн.: Руководство по фармакологии. Т. 2. М., 1961, с. 250.

Плотников Н. Н. Малярия. В кн.: Лекции по инфекционным и паразитарным болезням. Ч. I. М., 1970, с. 198.

Сергиев П. Г., Духанина Н. Н., Демина Н. А., Шипицина Н. К., Озерецковская Н. Н., Лысенко А. Я., Рабинович С. А., Семашко И. Н., Фонарева К. С. Малярия. В кн.: Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. Т. IX. Протозойные болезни, гельминтозы, членистоногие, имеющие медицинское значение, и ядовитые животные. Ред. П. Г. Сергиев. М. 1968, с. 37.

Тареев Е. М. Клиника малярии. Изд. 2-е. М., 1946.

Тибурская Н. А., Врублевская О. С. Клинико-экспериментальное изучение четырехдневной малярии, вызванной переливанием крови, и методика ее предупреждения. Бюлл. ВОЗ, 1965, т. 33.

Указания по лечению и химиопрофилактике малярии. М., 1961.

Химиотерапия малярии. ВОЗ, Серия технических докладов. № 226, 1962.

Химиотерапия малярии. ВОЗ, Серия технических докладов. № 375, 1969.

Эпидемиология и медицинская паразитология для энтомологов. Ред. Ш. Д. Мошковский, М. Г. Рашина. М., 1951.

Antimalarial drugs. Ross Institute Information a. Advisory Service. 1972, Bull. № 2.

Arnold J. Prophylactic chemotherapy of malaria. Bull. N. Y. Acad. Med., 1969, v. 45, p. 1065.

Brooks M. a. Barry K. Fatal transfusion malaria. Blood, 1969, v. 34, N 6, p. 806.

Blount R. Acute falciparum malaria. Field experience with quinine pyrimethamine combined therapy. Ann. Intern. Med., 1969, v. 70, N 1, p. 142.

Bruce-Chwatt L. Malaria and blackwater fever. В кн.: Diseases of children in the subtropics and tropics. Ed Jelleffe. L., 1970, p. 784.

Idem. Malaria and its prevention in military campaigns. Tropenmed. u. Parasitol., 1971, Bd 22, N 4, S. 371.
Idem. Blood transfusion and tropical diseases. Trop. Dis. Bull., 1972, v. 69, N 9, p. 825.
Covell G., Coatney G., Field Y. Chemotherapy of malaria. Wld. Hlth Org. Monograph. ser., 1955, N 27.
Davey D., Hill J. Chemotherapy of malaria. В кн.. Experimental chemotherapy. Eds. *Schnitzer R., Hawking F. N. V,* 1963 v. 1, p. 487.
Clyde D., Rebert U., McCarthy T., Dawkins S. Diformyl diaminodiphenyl sulfone as an antimalarial in man. Milit. Med., 1970, v. 135, p. 527.
Clyde D., Rebert C., McCarthy V. a. *Miller R.* Prophylaxis of malaria in man using the sulfones DFD and DDS alone and with chloroquine. Milit. Med., 1971, v. 136, N 11, p. 836.
Clyde D., Miller R., Music S., a. McCarthy V. Prophylactic and sporontocidal treatment of chloroquine-resistant Plasmodium falciparum from Vietnam. Am. J. trop. Med. Hyg., 1971, v. 20, N 1, p. 1.
Daroff R., Deller J., Kastel A. a. *Blocher W.* Cerebral malaria. JAMA, 1967, v. 202, N 8, p. 679.
Garnham P. Malaria parasites and other haemosporidia. Oxford, 1966.
Goodman L. a. Gilman A. The Pharmacological basis of therapeutics. McMillan, 1965.
Hawking F., Worms M., Gammage K. Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg., 1968, v. 62, p. 31.
Idem. Item., 1971, v. 65, p. 4.
McKelvey T., Lundie A., Vanreenen R. H. a. Williams E. Chloroquine-resistant falciparum malaria among british service personnel in West Malaysia and Singapore. Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg., 1971, v. 65, N 3, p. 286.
Lysenko A., Belajev A. An analysis of the geographical distribution of P. ovale. Bull. Wld. Hlth Org., 1969, v. 40, N 3, p 383.
Macdonald G. The epidemiology and control of malaria. L., 1957.
New and Nonofficial Drugs, 1963. Lippincott, Philadel. a. Montreal, 1963.
Peters W. Chemotherapy and drug resistance in malaria. L., N. Y., 1970.
Idem. Malaria. Chemoprophylaxis and Chemotherapy. Brit. med. J., 1971, v. 2, p. 95.
Rollo I. Drugs used in the chemotherapy of Malaria. В кн.: The pharmacological basis of therapeutics. N. Y. McMillan, 1955, p. 1087.
Idem. The chemotherapy of malaria. В кн.: Biochemistry and physiology of protozoa. Ed. Hunter S. N. Y., L., 1964, v. III, p. 525.
Thompson P. Chemotherapy of malaria. L., N. Y., 1971.
Russel P. F., West L. S., Manwell R. D. a. *Macdonald G.* Practical malariology. L., 1963.
Sheehy T., Reba R. C. Complications of falciparum malaria and their treatment. Ann. Intern. Med., 1967, v. 66, N 4, p. 807.
Symposium on malaria. Trop. Doct., 1971, v. 1, N 4, p. 147; 1972, v. 2, N 1, p. 46.
WHO Expert Committee on Malaria. Fifteenth Report. Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1971, N 467.
Worsley D. Malaria in British troops returning from overseas. J. Roy. Army med. Cps., 1969, v. 115, p. 54.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение 3

I. Краткие сведения по паразитологии, клинике и распространению малярии 5

1. Возбудитель малярии 5
2. Клиническое течение малярии 6
   Общая характеристика течения инфекции . . . 6
   Общая характеристика клиники малярии по видовым формам 7
   Клиника тяжелых форм малярии 9
   Особенности течения малярии в высокоэндемичных зонах 11
   Врожденная малярия 13
   Прививная малярия 13
3. Паразитоносительство 14
4. Географическое распространение малярии 15

II. Препараты, применяемые для лечения и химиопрофилактики малярии 19

1. Типы действия противомалярийных препаратов . . . 19
2. Описание препаратов 20
   Хлорохин (Делагил) 20
   Нивахин 22
   Амодиахин 22
   Гидроксихлорохин (Плаквенил) 23
   Акрихин 24
   Хинин 25
   Хлоридин 27
   Бигумаль 29
   Циклогуанил памоат (эмбонат) 30
   Хлорпрогуанил 30
   Хиноцид 30
   Примахин 31
   Сульфаниламиды и сульфоны 33
3. Готовые комбинации препаратов 33
   Дарахлор 33
   Камоприм 34
   Малоприм 34
   Фансидар 34

III. Принципы и схемы лечения малярии 34

1. Лечение при неосложненных острых проявлениях малярии и паразитоносительстве 37

2. Радикальное лечение трехдневной и четырехдневной малярии 45
3. Лечение при злокачественном течении малярии . . . 48
4. Лечение гемоглобинурийной лихорадки 53
5. Лечение малярии у беременных 54
6. Лечение прививной малярии 55
7. Предварительное лечение 55

IV. Лечение при наличии лекарственной устойчивости малярийных паразитов 55

1. Устойчивость малярийных паразитов к препаратам . . 55
2. Препараты, рекомендуемые для лечения лекарственноустойчивых форм малярии 59
3. Методика лечения лекарственноустойчивых форм малярии 64
4. Оценка степени лекарственной устойчивости 66

V. Химиопрофилактика малярии 68

1. Личная химиопрофилактика 68
2. Общественная химиопрофилактика 77
3. Межсезонная химиопрофилактика 80
4. Химиопрофилактика малярии при переливании крови и гемотерапии 82
5. Химиопрофилактика лекарственноустойчивой малярии . 82

Приложения

1. Основные схемы лечения малярии при неосложненном течении и паразитоносительстве 83
2. Противорецидивное лечение тропической малярии, устойчивой к хлорохину 85
3. Распределение противомалярийных препаратов в зависимости от цели их применения 86
4. Список названий отечественных и зарубежных противомалярийных препаратов и их синонимов 90

Литература 93

Редактор *С. А. Рабинович*
Техн. редактор *Н. К. Петрова* Корректор *О. А. Лосо*

Сдано в набор 5/V 1972 г. Подписано к печати 28/IX 1972 г. Формат бумаги 84×108¹/₃₂=3,00 печ. л. (условных 5,04 л.) 4,91 уч.-изд. л. Бум. для множ. аппар. Тираж 30 000 экз. Т 15352 МЗ-52

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8
Заказ 959 г. Калинин. Областная типография. Цена 29 коп

ЗАМЕЧЕННЫЕ ОПЕЧАТКИ

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
34	1-я сверху	хлоридина	хлорохина
66	32-я снизу	1 мкг/кг	1 мг/кг
77	18-я снизу	камохин-амодиахин	камохин =амодиахин
81	5-я сверху	стр. 47	стр. 45
92	1-я снизу	Darafap	Darafan
93	1-я снизу	Jelleffe	Jelliffe D.

gost.e-ecolog.ru