

Capitolul XXIV. CHIMIOTERAPICELE UTILIZATE ÎN INFECȚII PROVOCATE DE PROTOZOARE

Protozoarele patogene provoacă un șir de afecțiuni infecțioase în tratamentul cărora se utilizează chimioterapice cu diverse mecanisme de acțiune.

În dependență de utilizarea clinică se disting:

1. *Preparate antimalarice*: clorochina, hidroxiclorochina, primachina, chinina, meflochina;
2. *Preparate utilizate în alte infecții cu protozoare (amibiază, trihomoniază, lamblioză, leishmanioză)*: metronidazol, trihomonacid, tinidazol, ornidazol, emetina.

1. Antimalaricele

Malaria este o afecțiune cauzată de un agent patogen din clasa *Sporozoarelor*, familia *Plasmodidae*, genul *Plasmodium* (speciile de *Plasmodium* implicate sunt *Plasmodium vivax*, *falciparum*, *ovale* sau *malariae*). Contaminarea se realizează prin înțepătura femelei de țânțar anofel sau, mai rar, prin transfuzii de sânge infectat. Pe cale hematogenă parazitul, sub formă de sporozoiți, ajunge în ficat unde se multiplică, dând naștere la structuri care se dezvoltă tisular.

Etapă preeritocitară are o durată de 5-16 zile, timp în care masele plasmodiale se rup, eliberând mii de merozoiți, care infectează eritrocitele și are loc debutul perioadei eritrocitare. Paraziții intraeritrocitari, denumiți trofozoiți, se dezvoltă în hematii, metabolizând hemoglobina pentru a-și asigura nutriția, iar hemul moleculei de hemoglobină este depozitat intracitoplasmatic sub formă de granule de hematină. Trofozoiții prezintă prelungiri amiboide ce se transformă în schizonți care ocupă cea mai mare parte din hematii. Prin diviziuni multiple rezultă merozoiți care rup hematia și se răspândesc în circulația sanguină, parazitând alte hematii. Astfel ciclul asexuat, eritocitar se repetă. După mai multe cicluri sanguine, unii merozoiți devin imobili, capătă dimensiuni mai mari la un conținut înalt de pigment și cromatină. Ei reprezintă formele sexuate (sporogoniile): macrogametociți (paraziți femele), cu cromatină densă și citoplasmă abundentă, și microgametociți (paraziți masculi), cu cromatină laxă. Apariția gametociților reprezintă debutul fazei sexuate, care debutează la om și finalizează în organismul țânțarului. Gametociții sunt ingerați de țânțar o dată cu sângele omului bolnav. În organismul acestora începe faza sexuată, gametociții se transformă în gameți, și în stomacul țânțarului are loc

contopirea lor, rezultând zigoți. Aceștia traversează peretele gastric, rezultând un oocist. Din oocist iau naștere sporozoiții care sunt mobili și ajung în glandele salivare ale insectei, reluându-se un nou ciclu, odată cu inocularea sporozoiților unei noi gazde.

Clinic, în cazul infestării cu *Plasmodium vivax*, prima criză se manifestă sub formă de frisoane repetate, febră neregulată (circa 16-18 zile, dacă boala nu este tratată), dureri musculare, cefalee; după acest tablou clinic se instalează accesul malaric tipic (terț), compus din trei perioade: inițial frison foarte puternic, cu o durată de 1/2-1 oră, apoi hipertermie (40-41°C) cu o durată de 4-6 ore, urmată de o perioadă în care febra se reduce progresiv, bolnavul devenind afebril și survin transpirații abundente.

Caracteristică este repetarea regulată, la un interval de 48 de ore, a acceselor febrile malarice timp de mai multe săptămâni. Acest tablou clinic este însoțit frecvent de hipotensiune arterială, herpes bucal, erupții cutanate, hepatomegalie dureroasă, cu icter discret, splenomegalie, tulburări gastrointestinale iritative, oligurie cu albuminurie.

În cazul infestării cu *Plasmodium vivax*, vindecarea este spontană, într-un interval de 2-5 ani, timp în care pot surveni mai multe perioade de remisiune și recădere. Malaria terță este foarte dificil de tratat, survenind multiple recăderi, tabloul clinic adesea fiind similar malariei cronice.

Infestarea cu *Plasmodium falciparum* prezintă un tablou clinic foarte sever. La simptomele descrise mai sus, se pot adăuga dispnee, edem pulmonar acut, plămân de șoc, miocardită, colaps, insuficiență renală acută, hemoglobinurie cu blocajul tubilor renali, manifestări de meningo-encefalită, comă și în foarte multe cazuri deces.

Infestarea cu *Plasmodium malariae* se caracterizează prin crize febrile repetate la un interval de 72 ore, cu pauze afebrile de 2 zile și tendință sporită la cronicizare.

Tratamentul etiologic al malariei vizează atacul parazitului la diferite etape de dezvoltare și constă în administrarea de schizontocide tisulare pentru a preveni apariția bolii sau recăderile (primachina), schizontocide sanguine utilizate în tratamentul clinic al bolii (chinina, clorochina, chinidina, meflochina), gametocitocide (clorochina, chinina, primachina), sporontocide (care previn formarea oocistelor și sporozoiților, cum ar fi clorochina).

Clorochina este o 4-aminochinolină, foarte eficientă în infestările cu diferitele specii de *Plasmodium*, acționând asupra paraziților intraeritrocitari și ca gametocitocide (în acest caz, cu excepția *P. falciparum*). Clorochina este activă și în infestările cu *Entamoeba histolytica*, agentul patogen al amibiazei.

Mecanismul de acțiune: clorochina se fixează pe ADN-ul plasmodiului, inhibând sinteza acizilor nucleici și a proteinelor. Intracitoplasmatic, clorochina conduce la formare de complexe medicament-hem, toxice pentru parazit, la care

se adaugă o posibilă acțiune de inhibare de către medicament a proteazei protozorului (cu rol în scindarea hemoglobinei).

Farmacocinetica. Clorochina este rapid și complet absorbită după administrare digestivă, se distribuie larg în țesuturi cu un volum de distribuție mai mare în hematii, ficat, splină, rinichi, plămâni, pătrunde slab și la nivelul SNC. Este metabolizată hepatic prin N-acetilare și se elimină lent, pe cale renală, cu o tendință la acumulare în cazul insuficienței renale.

Reacții adverse. Manifestări cardiovasculare (hipotensiune, vasodilatație, depresie miocardică, anomalii EKG), mai ales în cazul administrării parenterale a unor doze excesive. Dozele mai mari de 5 g, administrate parenteral, pot conduce la deces. Administrarea orală se însoțește de tulburări gastrointestinale de tip iritativ, precum și cefalee, tulburări vizuale, urticarie.

Dozele mari, administrate oral în afecțiunile reumatismale, pot conduce la ototoxicitate și retinopatie, iar administrarea prelungită poate determina miopatie, cardiopatie, neuropatie periferică și mai rar, hemoliză, discrazii sanguine, tulburări neuropsihice.

Hidroxiclolorochina este un derivat β-hidroxiat al clorochinei și posedă aceleași proprietăți antimalarice. Se utilizează mai rar în acest scop, fiind indicată cu precădere pentru efectul antiinflamator în poliartrita reumatoidă și lupus, deoarece prezintă toxicitate oculară mai redusă, comparativ cu clorochina.

Primachina este un derivat al clorochinei, activ față de formele sexuate și formele tisulare ale parazitului, dar inactiv față de formele eritrocitare. Posedă acțiune gametocitocidă. Mecanismul de acțiune este similar cu cel al clorochinei. Se administrează în tratamentul malariei cu *Plasmodium vivax* și *Plasmodium ovale* timp de 14 zile.

Reacțiile adverse includ anorexie, epigastralgie, crampe abdominale; la doze mari pot apărea anemie hemolitică, leucopenie, methemoglobinemie. Nu se asociază cu medicamente care provoacă mielosupresie.

Meflochina este o 4-metanolchinolină cu acțiune schizontocidă hematică marcată față de *Plasmodium falciparum*. Se administrează în infestări rezistente la clorochină.

Reacții adverse: pot apărea greață, vomă, vertij, tulburări psihice tranzitorii.

Este **contraindicată** la gravide în primul trimestru de sarcină, în tulburări neuropsihice severe, antecedente de crize convulsive, sensibilitate la antimalarice chinolinice.

Chinina este un alcaloid din scoarța de *Chinona* cu acțiune schizontocidă hematică și gametocidă față de *Plasmodium vivax* și *Plasmodium malariae*.

Posedă și acțiune anestezică locală, acțiune analgezică și antipiretică slabă, acțiune hipotensoare slabă, efect de scădere a excitabilității plăcii neuromotorii.

Mecanism de acțiune ca antimalaric: inhibă sinteza proteinelor prin legare de catena de ADN, a căror separare este astfel împiedicată.

Reacții adverse: în cazul administrării intravenoase, pot apărea pusee de hipotensiune și aritmii cardiace, fenomene de cinconism (tulburări de vedere, vertij, tinitus, surditate, greață, vomă, diaree, erupții cutanate). Dozele mari de chinină pot determina atrofiile optice, leziuni renale, paralizia respirației, colaps, comă. Rar, poate apărea anemie hemolitică, fapt ce impune oprirea imediată a tratamentului. Este contraindicată în primul trimestru de sarcină și în cazul idiosincraziei la chinină.

2. Chimioterapice utilizate în alte infecții cu protozoare

Metronidazolul este un derivat de 5-nitroimidazol, activ în infecțiile provocate de bacterii anaerobe (inclusiv clostridii și *Bacteroides*) și de o serie de protozoare anaerobe, cum ar fi: *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*.

Mecanism de acțiune: medicamentul este activat metabolic în organismele țintă prin acceptare de electroni de către gruparea nitro. Această reacție se desfășoară sub acțiunea catalitică a flavoproteinelor, în celulele mamiferelor și a ferodoxinelor, în cazul protozoarelor și bacteriilor. În ultimul caz, acțiunea este dependentă de intervenția complexelor fier-sulf. În reacțiile de reducere a grupării nitro la hidroxilamină, se formează o serie de radicali liberi care interacționează cu moleculele de ADN, proteinele și membranele celulare. Ca urmare a acestor interacțiuni, apare o alterare a ADN-ului microbial, care duce la pierderea structurii helicoidale, rupturi ale lanțurilor și incapacitate funcțională a ADN-ului.

Farmacocinetica: metronidazolul este rapid și complet absorbit după administrare orală, se leagă în proporție de 10% de proteinele plasmatiche, este distribuit în toate țesuturile și fluidele organismului (inclusiv secreția vaginală, lichid seminal, LCR, salivă, lapte matern), este metabolizat în principal hepatic și se elimină extensiv prin urină sub formă de metaboliți glucuronoconjugați sau sub formă nemodificată.

Indicații: în infecții genitale cu *Trichomonas*, în amibiază (dizenteria amibiană acută) reprezintă medicamentul de primă alegere, în giardioză, în infecții cu anaerobi (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Helicobacter* etc.).

Reacții adverse: frecvent apar cefalee, greață, vomă, gust metalic, uscăciunea gurii, mai rar diaree, dureri abdominale, stomatită, glosită. Foarte rar, pot apărea convulsii necontrolabile, vertij, encefalopatie, ataxie.

În timpul tratamentului pot apărea reacții adverse de tip disulfiram, dacă se asociază cu consum de alcool. De aceea, pacienții trebuie avertizați să nu consume alcool în timpul tratamentului.

Este **contraindicată** la pacienți cu afecțiuni ale SNC (ca urmare a toxicității nervoase centrale), la bolnavi cu ciroză, boli hepatice obstructive și insuficiență renală.

Trihomonacidul posedă activitate sporită față de trihomonade. Se utilizează în tratamentul afecțiunilor urogenitale, cauzate de *Trichomonas vaginalis*, la bărbați și femei.

În doze mari trihomonacidul poate exercita acțiune iritantă asupra mucoasei. La femei, după aplicarea supozitoarelor, pot apărea eliminări abundente și senzații neplăcute în regiunea vaginului. La bărbați apar eliminări din uretră. Ultima este o indicație pentru suspendarea tratamentului.

Tinidazolul este un derivat de nitroimidazol cu același mecanism de acțiune și aceleași indicații ca și metronidazolul. În giardioză, tricomoniază genitală și dizenteria amibiană acută se administrează oral. În infecțiile cu anaerobi se administrează în perfuzie intravenoasă.

Ornidazolul – după spectrul antiprotozoic este similar cu metronidazolul: este activ față de trihomonade, amibe, lamblii, bacterii anaerobe. Spre deosebire de metronidazol, nu inhibă enzima acetaldehidrogenaza și astfel nu contribuie la acumularea acetaldehidei și la sensibilizarea organismului față de alcool. Se utilizează în tratamentul trihomoniazii, amibiazei și lambliozei.

În cadrul administrării preparatului pot surveni: vertij, cefalee, neuropatie periferică, tremor, dereglarea coordonării mișcărilor.

Emetina este un alcaloid de Ipeca, cu eficacitate marcată în dizenteria amibiană și amibiaza hepatică. Se administrează subcutanat, timp de 10 zile.

Prezintă toxicitate miocardică marcată, manifestată prin tahicardie sinusală, hipotensiune, galop ventricular, modificări EKG (inversarea undei T).

Tabelul 62

Preparatele antiprotozoice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Clorochină (Hingamina) Chloroquinum	Pulbere, comprimate a câte 0,25. Soluție de 5%, fiole a câte 5 ml	Peroral câte 2-2,5 g la o cură de tratament: 1 zi câte 4 comprimate peste 6-8 ore; a 2-a și a 3-a zi câte 0,5 la o priză. I/v soluție 5%-10 ml la o priză. I/v soluție 5%-10 ml diluată în 10-20 ml soluție 40% glucoză
2.	Meflochină Mefloquinum	Comprimate a câte 0,25	Pentru profilaxie câte 0,25 o dată pe săptămână. În scop curativ către 0,015 g la 1 kg masă corporală o singură dată
3.	Metronidazol Metronidazolium	Comprimate a câte 0,25; 0,4; 0,5. Soluție de 0,5% în fiole a câte 10 și 20 ml, flacoane a câte 100 ml	Peroral câte 0,25 de 2-3 ori pe zi pe parcurs 7-10 zile. I/v câte 0,5 g în 100 ml soluție lent
4.	Tinidazol Tinidazolium	Comprimate a câte 0,15; 0,3 și 0,5	Peroral 2 g o singură dată. Mai sunt și alte scheme de tratament
5.	Ornidazol Ornidazolium	Comprimate a câte 0,5	Peroral câte 0,5 de 2 ori/zi timp de 5 zile