L. DONNO (*)

I farmaci antimalarici (**)

Prima di addentrarci nella discussione dei farmaci antimalarici, è opportuno ricordare che l'uso corretto di un qualsiasi farmaco anti-infettivo presuppone la conoscenza di alcuni elementi, quali ad esempio il meccanismo d'azione sul microorganismo, l'attività farmacodinamica (ossia l'azione del farmaco sull'ospite), il comportamento farmacocinetico (ossia l'azione dell'ospite sul farmaco). Si può pertanto affermare che l'efficacia terapeutica di un farmaco anti-infettivo non dipende solo dalla sua potenza intrinseca, bensì dall'interazione di 3 fattori ugualmente importanti, che assumono grande rilievo nel caso della malaria e che sono costituiti dal plasmodio, dal farmaco, dall'ospite umano.

Le interazioni corrispondenti, visualizzate nella Fig. 1, si possono così schematizzare:

— Il plasmodio tende a colonizzare l'ospite, mentre questo si difende soprattutto attivando i processi immunologici.

— Il farmaco tende ad eliminare la popolazione parassitaria, mentre questa si difende soprattutto selezionando ceppi resistenti.

— L'ospite può subire effetti tossici da parte del farmaco e si difende da esso soprattutto mediante i processi di biotrasformazione e di eliminazione.

In sintesi, quanto più favorevole all'ospite e sfavorevole al parassita sarà il risultato di queste interazioni, tanto maggiore sarà l'efficacia terapeutica del farmaco.

I farmaci antimalarici oggi disponibili hanno un'attività più o meno estesa alle varie specie plasmodiche, ma soprattutto un'elettività di azione su uno o più stadi di sviluppo del parassita, con evidenti implicazioni, dunque, sulle finalità di impiego. A questo riguardo, tenendo presente il ciclo vitale del plasmodio

(*) Farmitalia Carlo Erba, Milano.

(**) Relazione presentata alla «Giornata di studio sulla Malaria» (Roma, 23 settembre 1985).

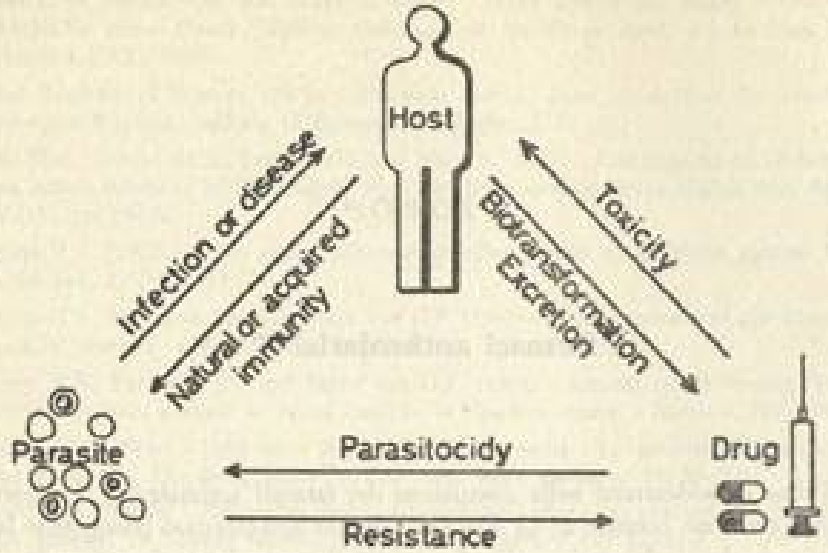

Fig. 1 — Interazioni fra Plasmodio, uomo e Farmaco.

ed il fatto che non esistono attualmente farmaci attivi contro gli sporozoiti (veri ezioprofilattici), essi possono essere distinti in 4 classi, come mostrato nella figura 2.

1. *Schizontocidi tessutali*

Agiscono sulle forme tessutali, epatiche, del parassita. Se ne distinguono tradizionalmente due tipi: i farmaci comunemente ed impropriamente detti ezioprofilattici, che, attivi sugli schizonti primari, pre-eritrocitici, prevengono la invasione dei globuli rossi; ed i farmaci antiricorrenza, che, attivi sugli schizonti secondari, eso-eritrocitici, prevengono le recidive, caratteristiche nelle infezioni da *P. vivax* e *P. ovale*. La scoperta degli ipnozoiti suggerisce che la differenza tra queste due forme parassitarie possa essere più temporale che sostanziale e di conseguenza i due tipi di farmaci potrebbero essere attivi su entrambe le forme, per lo meno nell'ambito di determinate specie plasmodiche. In realtà esistono ancora molte incertezze a questo proposito.

2. *Schizontocidi ematici*

Agiscono sulle forme asessuate ematiche del parassita, responsabili dell'attacco malarico e portano quindi alla guarigione, che può essere radicale (*P. falciparum*, *P. malariae*) o solo clinica (*P. vivax*, *P. ovale*) se non si associano farmaci antiricorrenze.

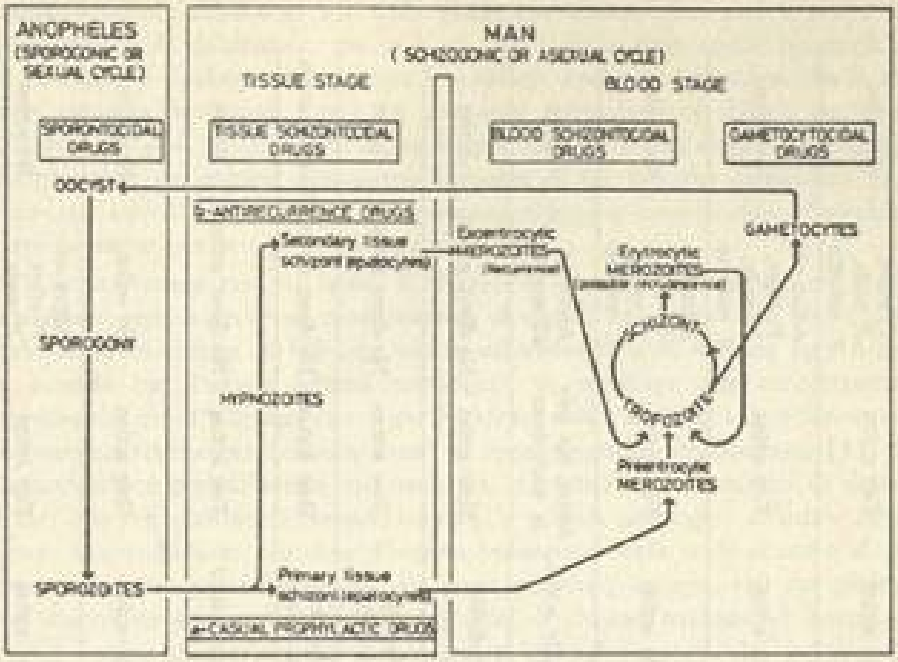

Fig. 2 — Denominazione biologica dei farmaci, a seconda dello stadio del ciclo vitale plasmodico su cui agiscono.

3. *Gametocidi*

Agiscono sulle forme sessuate ematiche e quindi prevengono la diffusione della malattia. Alcuni sono attivi solo sulle forme immature, altri su tutti gli stadi di maturazione; molti sono inattivi sui gametociti di *P. falciparum* ed attivi sugli altri mentre uno solo, la primachina, sembra essere attivo su tutte le specie.

4. *Sporontocidi*

Agiscono inibendo lo stadio sporogonico nella zanzara che abbia succhiato sangue di portatore di gametociti, trattato con tal tipo di farmaci. Pur non uccidendo i gametociti, questi farmaci li rendono verosimilmente non fertili.

Oltre che sotto l'aspetto biologico i farmaci antimalarici possono essere anche classificati a seconda della struttura chimica della loro molecola.

La Figura 3 riporta le 11 classi chimiche dei preparati antimalarici che hanno trovato impiego clinico, fra cui la meflochina ed il Qinghaosu, non ancora disponibili, ma di ormai comprovata efficacia.

Ne facciamo un breve commento.

Il *chinino* è un attivo schizonticida ematico in tutte le forme di malaria

Fig. 3 — Classi chimiche dei farmaci antimalarici e stadio o stadi del ciclo vitale plasmodico su cui agiscono.

	Chemical class	*Drug*	*Sporozoites*	*Tissue stages*		*Blood stages*		*Development of gametocytes in the mosquito*
				Primary or pre-erythrocytic	*Secondary or exo-erythrocytic*	*Asexual forms*	*Sexual forms*	
1	Cinchona alkaloids	Quinine	No action	No action	No action	Fast action	Active on *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*	No action
2	9-aminoacridines	Mepacrine	No action	No action	No action	Fast action	Active on *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*	No action
3	4-aminoquinolines	Chloroquine Amodiaquine	No action	No action	No action	Fast action	Active on *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*	No action
4	8-aminoquinolines	Primaquine	No action	Active, but not used for prophylaxis	Highly active	Active, but only in toxic doses	Active on all species	Active
5	Biguanides	Proguanil	No action	Active, particularly on *P. falciparum*	Probably no action	Slow action	No direct action	Active
6	Diaminopyrimidines	Pyrimethamine	No action	Active, particularly on *P. falciparum*	Probably no action	Slow action	No direct action	Active
7	Sulfones Sulfonamides	Dapsone Sulfalene	No action	Probably no action	Probably no action	Slow action	No direct action	Possible action
8	Sulfanilfolates	Sulfalene + Pyrimethamine Dapsone + Proguanil	No action	Active	Some action?	Fast action	No direct action	Active
9	Antibiotics	Minocycline	No action	Active on *P. falciparum* but not advised	No action	Slow action	No action	No action
10	4-quinolinmethanols	Mefloquine	No action	No action	No action	Fast action	Active on *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*	No action
11	Sesquiterpene lactones	Qinghaosu	No action	No action	No action	Fast action	Not verified	Not verified

umana e quindi efficace ai fini della guarigione clinica; esso non è attivo sui gametociti di *P. falciparum*, ma lo è su quelli delle altre specie plasmodiche. Il meccanismo d'azione non è ancora ben chiaro, anche se è assodato che il chinino, come la clorochina, forma dei complessi intercalanti col DNA, ma, dissimilmente da essa, provoca solo e lentamente, dei grossolani ammassi (clumping) del pigmento emozoinico, espressione presunta di un disturbo metabolico [1]; viceversa, esso inibisce il rapido e massiccio clumping causato dalla clorochina, verosimilmente per competitività recettoriale [2].

Somministrato per via orale, il chinino si assorbe rapidamente nel tratto intestinale, raggiungendo un picco ematico di circa 2 mg/litro dopo circa 3 ore dalla somministrazione di 600 mg; con le successive dosi di 600 mg ogni 8 ore, in accordo con l'usuale schema posologico, si raggiunge una concentrazione massima di circa 15-20 mg/litro dopo 3 giorni; valori analoghi si ottengono con la somministrazione per fleboclisi lenta, se opportunamente temporizzata [3]. Ricordando che è probabilmente necessaria una concentrazione plasmatica di almeno 5 mg/litro per eliminare i parassiti ematici, lo schema posologico andrebbe modificato, somministrando una dose d'attacco pressapoco tripla onde ottenere al più presto concentrazioni efficaci [4]. Da tener presente, tuttavia, che nei pazienti con attacco malarico acuto i livelli plasmatici di chinino tendono ad essere più elevati, probabilmente a causa di un'alterata biotrasformazione del farmaco dovuta ad ipofunzione epatica, che può occorrere nella malaria da *P. falciparum* [3, 5]. L'emivita di eliminazione è di 10 ore, il legame proteico è del 70%, la biotrasformazione è piuttosto rapida; l'escrezione sia del farmaco immodificato che dei suoi metaboliti avviene per via urinaria. La concentrazione eritrocitica è circa il 20% di quella plasmatica.

A parte possibili, ma rare idiosincrasie, il chinino per via orale e per brevi trattamenti, è ben tollerato; effetti collaterali (ronzio auricolare, disturbi visivi, vertigini) sono più frequenti nelle somministrazioni prolungate (cinconismo). Collasso circolatorio, talora fatale, può intervenire in caso di iniezione endovenosa rapida. Il suo impiego clinico è esclusivamente terapeutico.

La *mepacrina* è analoga alla clorochina quanto a possibile meccanismo d'azione e stadio parassitario su cui agisce. Si assorbe rapidamente dal tratto gastrointestinale, ma la sua eliminazione è molto lenta dato il forte legame con i tessuti, dove raggiunge concentrazioni centinaia di volte superiori a quelle plasmatiche. Poco o nulla si conosce sulla farmacocinetica di questo farmaco, oggi obsoleto a causa dei notevoli effetti collaterali (gravi disturbi gastrointestinali, sintomi mentali, lesioni cutanee talora gravi).

La *clorochina* è il farmaco ancor oggi maggiormente usato sia nell'attacco acuto, che nella soppressione della malaria. E' attiva sugli stessi stadi del ciclo vitale del Plasmodio su cui agisce il chinino e provoca la guarigione clinica dei 4 tipi di malaria umana e la guarigione radicale delle infezioni da *P. falciparum* e *P. malariae*.

Il meccanismo d'azione non è del tutto chiaro. Sembra che la clorochina, come la mepacrina, blocchino le peptidasi e le proteasi acide nei fagosomi dei pa-

rassiti endoeritrocitici e che questa interferenza nel processo digestivo del parassita porti ad una privazione di aminoacidi, di cui il clumping di pigmento, molto rapido e marcato, sarebbe il segno esteriore [6]. D'altra parte, la clorochina si lega al DNA formando dei complessi intercalanti fra le coppie di basi della doppia elica e si lega anche al RNA solubile e da vari poliribonucleotidi. Così il legame con DNA porterebbe all'inibizione della sintesi enzimatica dell'acido nucleico ed il legame con RNA interferirebbe alula sintesi proteica [7]. Inoltre, gli eritrociti parassitati da ceppi clorochino-sensibili di *P. falciparum* legano la clorochina con una costante di associazione intrinseca molto alta, contrariamente a quanto avviene negli eritrociti non infetti o parassitati da ceppi clorochino-resistenti [8]; questa deficienza di farmaco-recettori ad alta affinità, probabilmente identificabili con la protoporfirina IX, residuo metabolico dell'emoglobina [9], potrebbe spiegare, almeno in parte, la clorochino-resistenza.

L'assorbimento della clorochina dal tratto gastro-intestinale è rapida, raggiungendo un livello plasmatico di circa 0,02 mg/litro dopo 2-3 ore dalla prima somministrazione (600 mg) e 0,04 mg/litro dopo la seconda somministrazione (300 mg) usualmente dilazionata di 6 ore. La concentrazione minima necessaria ad inibire le forme asessuate sensibili di *P. falciparum* è di circa 0.03 mg/litro e di circa la metà in caso di *P. vivax*; è logico pensare che la somministrazione unica delle prime due dosi consentirebbe un più precoce raggiungimento dei livelli plasmatici utili.

Con la dose di 300 mg/settimana, usualmente adottata per la profilassi, si è visto che le concentrazioni plasmatiche efficaci vengono raggiunte solo dopo 6 settimane [10]; di conseguenza si consiglia oggi di iniziare il trattamento profilattico con 600 mg/settimana per 4 settimane, continuando poi con 300 mg/settimana.

L'emivita di eliminazione della clorochina è di 53 ore ed il suo legame proteico è del 55%; l'escrezione, principalmente con le urine ed in parte con le feci, è lenta, dato il suo esteso legame coi tessuti, (specialmente con le cellule del parenchima epatico), dove essa si concentra nei lisosomi, dai quali viene lentamente rilasciata e rapidamente biotrasformata.

Lo concentrazione eritrocitica nel soggetto sano è doppia rispetto a quella plasmatica, ma aumenta notevolmente, come abbiamo visto, negli eritrociti parassiti. La tossicità è di scarso rilievo alle dosi comunemente usate per la terapia o per la soppressione della malaria, sebbene siano stati descritti cefalea, disturbi visivi, prurito intenso, specialmente nei soggetti africani.

Gravi effetti collaterali possono comparire nelle somministrazioni prolungate e consistono in neuroretinite (verosimilmente collegata all'elevata affinità per la clorochina dei tessuti contenenti melanina) e lesioni cutanee che vanno da prurito grave a varie forme di pigmentazione. Iniettata rapidamente in vena può dare collasso anche mortale.

La *primachina* è il preparato antimalarico con il più ampio spettro d'azione, essendo attivo su tutti gli stadi del ciclo vitale del Plasmodio ad eccezione degli sporozoiti. Tuttavia l'attività sulle forme asessuate ematiche compare solo a dosi

tossiche e quella sulle forme pre-eritrocitiche è condizionata da schemi posologici non esenti da effetti collaterali. Pertanto, allo stato attuale, il suo impiego è limitato all'ausilio nella cura radicale delle infezioni da *P. vivax* e *P. ovale* (prevenzione della diffusione della malattia).

Recenti ricerche [11] suggeriscono che legando la primachina con peptidi ed usando i liposomi come carriers, si riduce notevolmente la tossicità del farmaco, lasciandone inalterata l'attività; se questo fosse confermato, si aprirebbero nuove ed interessanti prospettive d'impiego.

Il meccanismo d'azione della primachina non è ben conosciuto; come gli altri derivati chinolinici, essa si lega con il DNA formando complessi intercalanti e, come il chinino, provoca un clumping parziale del pigmento emozoinico. Inoltre sembra interferire nei sistemi mitocondriali di ossido-riduzione [1, 12]. L'attività del farmaco sarebbe dovuta ai suoi metaboliti [13].

L'assorbimento del tratto gastro-intestinale è rapido ed il picco plasmatico, variabile con la dose impiegata, viene raggiunto entro 2-3 ore; la biodisponibilità sembra buona e la biotrasformazione è rapida e marcata. L'emivita di eliminazione è di 4 ore; non se ne conosce il legame proteico.

La tossicità del famaco, non molto frequente nè grave se si rispettano le dosi, si manifesta con sintomi gastro-intestinali, leucopenia, anemia, metaemoglobinemia e si accentua con la somministrazione contemporanea di schizontocidi ematici, specie di tipo chinolinico [13]. E' causa frequente di emolisi anche grave in soggetti con deficienza di G6PD.

Il *proguanil* è attivo sulle forme pre-eritrocitiche di *P. falciparum* ed un po' meno su quelle di *P. vivax*; esso inibisce inoltre lo sviluppo del ciclo sporogonico nella zanzara. L'azione sulle forme asessuate ematiche è lenta e quindi non è consigliabile il suo impiego nel trattamento dell'attacco acuto di malaria, mentre è indicato nella profilassi, specialmente della forma di *P. falciparum*.

Il proguanil agisce dopo conversione nell'organismo umano in un metabolita triazinico (cycloguanil), il cui meccanismo d'azione è legato alla inibizione delle diidrofolicoreduttasi plasmodiche. Dopo somministrazione orale di 100 mg, l'assorgimento è rapido e la biodisponibilità sembra buona; il picco plasmatico di circa 0.05 mg/litro viene raggiunto dopo circa 3 ore e nella somministrazione quotidiana continuata viene raggiunto un picco massimo di 0,2 mg/litro solo al sesto giorno. La concentrazione inibente nell'uomo sembra essere di 0.02 mg/litro per il *P. vivax* e di 0.1 mg/litro per il *P. falciparum* [14].

L'eliminazione, principalmente per via urinaria, è piuttosto lenta, con una emivita di 15 ore; il legame proteico è del 75% e la biotrasformazione in metabolita attivo è piuttosto rapida e completa. La concentrazione del famaco negli eritrociti è di circa 4 volte superiore a quella plasmatica. Gli effetti collaterali, essenzialmente gastro-intestinali, sono rari e di scarsa entità.

Del metabolita attivo è stata anche realizzata una forma iniettabile con prolungato effetto depositorio (Cycloguanil pamoato).

La *pirimetamina* è attiva sulle forme pre-eritrocitiche, specialmente di P. falciparum, sul ciclo sporogonico nella zanzara e sulle forme asessuate ematiche;

l'azione su queste ultime è piuttosto lenta, probabilmente perché agisce solo sui trofozoiti maturi, prossimi alla schizogonia [15]; di conseguenza, se da sola, viene usata essenzialmente nella profilassi. Non esistono prove sicure di un'eventuale attività sulle forme eso-eritrocitiche secondarie.

Il meccanismo d'azione dipende dall'inibizione delle diidrofolicoreduttasi plasmodiche, per le quali ha un'elevatissima affinità [16]. Dopo somministrazione orale di 25 mg, l'assorbimento dall'intestino è abbastanza rapido e completo, raggiungedosi dopo 4 ore un picco plasmatico di 0.2 mg/litro [17]; nelle somministrazioni settimanali continuate un picco d icirca 0.4 mg/litro viene raggiunto alla 4ª settimana. L'emivita di eliminazione è di circa 85 ore ed il legame proteico dell'87% [18]. Il volume di distribuzione è piuttosto ampio e la biotrasformazione piuttosto lenta, così come l'escrezione, che avviene principalmente per via urinaria.

Alle dosi profilattiche non causa in pratica effetti collaterali; nelle somministrazioni ravvicinate e prolungate sono state descritte anemie di tipo megaloblastico.

I *sulfoni ed i sulfamidici*, specie quelli long-acting, sono attivi sulle forme asessuate ematiche, particolarmente di *P. falciparum*, ma l'azione è piuttosto lenta; una certa attività sugli schizonti pre-eritrocitici è stata ipotizzata ma non dimostrata; sono attivi sui gametoci immaturi ma non su quelli maturi, i quali vengono tuttavia resi infertili nella zanzara. Il meccanismo d'azione è dovuto alla inibizione delle diidropteroato-sintetasi, competendo il sulfamidico con il PABA quale substrato. Usati da soli, non sono consigliabili nel trattamento sia terapeutico che profilattico della malaria; il loro interesse pratico nasce dall'elevato effetto sinergico che risulta dalla loro associazione con gli inibitori delle diidrofolicoreduttasi.

Tra i sulfoni, il dapsone è bene assorbito dal tratto gastro-intestinale e dopo circa 3-6 ore dalla somministrazione orale di 100 mg raggiunge un picco ematico di 1.8 mg/litro; l'emivita è di circa 27 ore ed il legame proteico del 73% [17]. Il suo diacetil-derivato, molto poco solubile, svolge, se iniettato i.m. azione deposito con un'emivita pratica di circa 40 giorni.

Tra i sulfamidici, i due preparati correntemente impiegati in campo antimalarico sono i long-acting sulfalene e sulfadoxina; entrambi sono ben assorbiti dal tratto gastro-intestinale, con ottima biodisponibilità, raggiungendo un picco plasmatico di circa 90 mg/litro dopo 4 ore dalla somministrazione orale di 1 g [19, 20]. Nelle somministrazioni settimanali continuate il picco plasmatico tende ad aumentare progressivamente fino alla 4ª-6ª settimana raggiungendo valori intorno ai 120 mg/litro. L'emivita di eliminazione della sulfadoxina è in media di 185 ore ed il suo legame proteico del 92%, mentre per il sulfalene i valori sono rispettivamente di 65 ore e del 60%. La biotrasformazione è lenta e l'escrezione avviene con le urine.

Alle dosi raccomandate gli effetti collaterali dei sulfoni e dei sulfamidici sono rari e modesti (eruzioni cutanee, disturbi gastro-intestinali); possono cau-

sare emolisi in pazienti con deficienza di G6PD, ma l'evento, in pratica, è assai raro.

Il termine *Sulfantifolati* è stato suggerito recentemente da esperti della W.H.O. per indicare la combinazione dei farmaci inibitori delle diidropteroato-sintetasi, come i sulfamidici, con quelli inibitori delle diidrofolico-reduttasi, come la pirimetamina [14].

Anche se trattasi di combinazione di classi chimiche definite, sembra giustificato il considerare i sulfantifolati come classe farmacologica a se stante, in analogia a quanto avviene col cotrimossazolo in campo batteriologico; le peculiari caratteristiche antimalariche che scaturiscono da questo spiccato potenziamento di azione, infatti, li differenziano nettamente dai singoli costituenti.

Essi sono attivi sulle forme pre-eritrocitiche, specie di P. falciparum, sulle forme asessuate e sul ciclo sporogonico di tutte le specie plasmodiche umane; non è sicuramente dimostrata un'azione sugli schizonti eso-eritrocitici secondari, mentre esercitano una certa attività sui gametociti immaturi.

Il meccanismo d'azione è ben noto (figura 4): analogamente ad altri microorganismi e contrariamente a mammiferi, il Plasmodio è incapace di utilizzare l'acido folico preesistente e deve sintetizzarlo partendo dall'acido paraminobenzoico (PABA), con l'aggiunta probabile di glutamato e di guanosina trifosfato [21]. I sulfoni ed i sulfamidici, analoghi del PABA, antagonizzano la sintesi del diidropteroato, che è un intermedio nella formazione dell'acido diidrofolico; i diaminopirimidinici ed i triazinici inibiscono le diidrofolicoreduttasi, impedendo così la trasformazione dell'acido diidrofolico in tetraidrofolico, il quale agisce come accettore di unità ad un atomo di carbonio. Di conseguenza vengono bloccate diverse reazioni successive, fra cui la sintesi di nucleotidi purinici. E' stata anche ipotizzata un'azione inibitrice sulla biosintesi della metionina, per la quale, in realtà, può essere utilizzato l'N5-metiltetraidrofolato [22]. Questo blocco sequenziale sulla medesima via metabolica è alla base dell'elevato sinergismo esplicato da questo tipo di associazione e di recente confermato nei suoi aspetti quantitativi [23].

La similarità delle caratteristiche farmacocinetiche fra i sulfamidici long-acting e la pirimetamina, rilevabili dal precedente commento dei singoli componenti, rende particolarmente conveniente la loro associazione.

Gli effetti collaterali, qualitativamente simili a quelli descritti per i singoli componenti, sono di più scarsa entità, dati i iù bassi dosaggi impiegati.

Alcuni *antibiotici* (eritromicina, spiramicina, lincomicina e clindomicina, gruppo delle tetracicline) hanno mostrato, sia in vitro che in vivo, attività antimalarica [24].

Fra le tetracicline la più usata è la minociclina, attiva sia sugli schizonti pre-eritrocitici, che sulle forme asessuate ematiche. Sugli schizomiceti, il suo meccanismo d'azione deriva dall'inibizione della sintesi proteica, ma esso non è stato ancora dimostrato sui plasmodi.

Dopo somministrazione orale di 200 mg, l'assorbimento intestinale è rapido e la biodisponibilità è elevata, raggiungendosi dopo 2 ore un picco ematico di

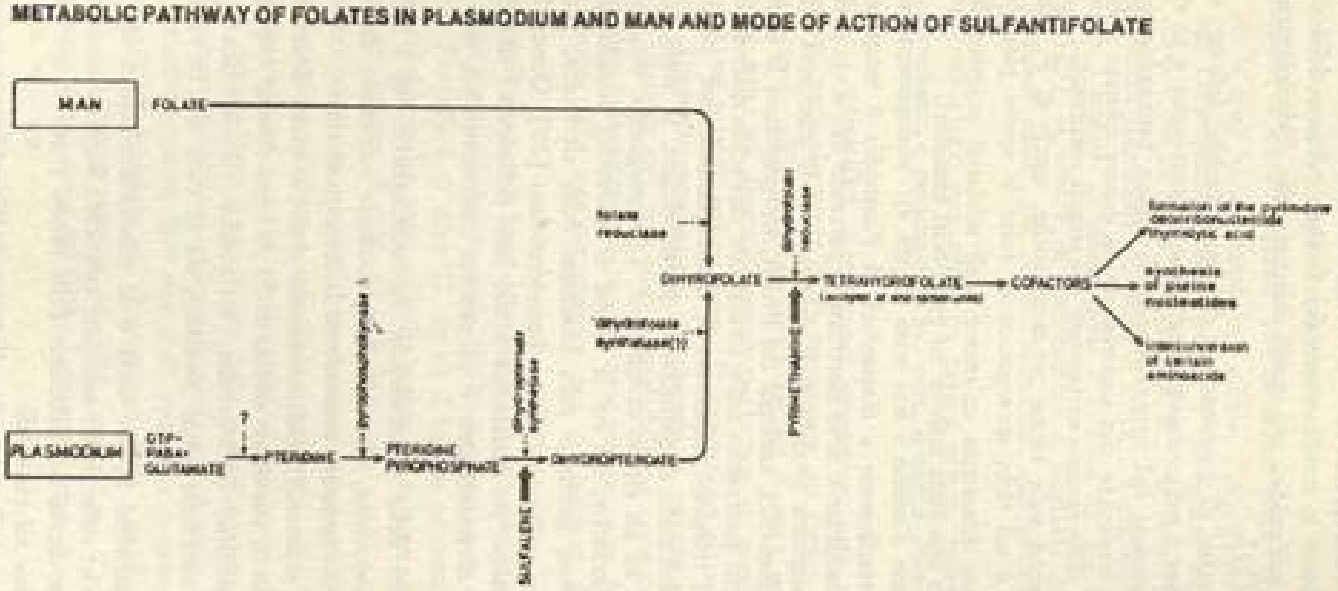

Fig. 4 — Meccanismo d'azione dei sulfantifolati.

3 mg/litro, che sale a 4 in terza giornata nel corso della somministrazione continuata della stessa dose quotidiana (in genere per 7-10 giorni). L'emivita di eliminazione è di 18 ore ed il legame proteico del 76%; la biottasformazione è rapida e notevole. Gli effetti collaterali sono costituiti da stomatite, disturbi gastro-intestinali, eruzioni cutanee, fototossicità. Come tutte le tetracicline, la minociclina è un agente chelante, il quale, legandosi al calcio presente nei liquidi organici, forma un complesso di colore giallo o marrone che può depositarsi nelle ossa o nei denti, interferendo sulla loro crescita; per tale motivo è da evitare la sua somministrazione nelle donne dopo il 4° mese di gravidanza e nei bambini.

Anche la lincomicina ed ancor più il suo 7-deossi, 7-cloro derivato, clindamicina, hanno trovato impiego nella malaria umana. Anch'essi sono attivi sugli schizonti pre-eritrocitici e sulle forme asessuate ematiche, con meccanismo d'azione dovuto ad inibizione della sintesi proteica, dimostrato sui batteri ma non ancora sui plasmodi. Bene assorbita nell'intestino, la clindamicina alla dose di 500 mg raggiunge dopo 1 ora un picco plasmatico di circa 7 mg/litro; l'emivita è di circa 2,5 ore e la dove va pertanto ripetuta ogni 6 ore per circa 3-4 giorni. L'effetto collaterale più importante è la diarrea, ma, specialmente con la lincomicina, sono stati descritti casi anche gravi di colite pseudomembranosa.

L'azione antiplasmodica degli antibiotici è piuttosto lenta od incostante; pertanto il loro impiego, allo stato attuale, va limitato al trattamento terapeutico dell'attacco malarico da *P. falciparum* farmaco-resistente e solo in associazione, specialmente col chinino.

La *meflochina* è il risultato di uno screening effettuato su circa 250.000 sostanze chimiche. E' attiva sugli stessi stadi del ciclo vitale del parassita su cui agiscono il chinino e la clorochina e porta alla guarigione clinica dei 4 tipi di malaria umana ed alla guarigione radicale della malattia sostenuta da P. falciparum e da *P. malariae* (ad ogni modo non sono ancora disponibili ricerche cliniche sulle infezioni da *P. malariae* e da *P. ovale*).

Il meccanismo d'azione non è conosciuto; si è visto che essa è il più forte inibitore del clumping di pigmento causato dalla clorochina [2] e che, contrariamente alla clorochina, si lega molto debolmente al DNA parassitario [25], mentre si lega con forte affinità ai fosfolipidi della membrana eritrocitaria dell'ospite [26]; ma non è possibile trarre da questi dati indicazioni precise sul modo d'azione.

La meflochina, almeno con le compresse attualmente realizzate, si assorbe molto lentamente ed incompletamente dal tratto gastro-intestinale [27] e la sua biodisponibilità è quindi modesta (migliora se il farmaco viene somministrato in sospensione acquosa). La MIC è di circa 0.01 mg/litro; il picco plasmatico viene raggiunto dopo 13-17 ore dalla somministrazione orale e corrisponde a 0,4 ed a 1,2 mg/litro con le dosi rispettive di 0.5 e di 1.5 g. La permanenza in circolo è assai lunga, con una emivita di circa 14 giorni, in parte dovuta alla esistenza di un circolo entero-epatico, che spiega anche l'elevata eliminazione fecale del farmaco [28]. Notevolmente elevati sono il legame proteico ed il volume apparente di distribuzione, espressione quest'ultimo di un esteso legame

tessutale (fegato, polmoni, reni); la concentrazione eritrocitaria è molto superiore a quella plasmatica.

Il farmaco subisce un'importante biotrasformazione, con formazione di metaboliti in parte identificati [29].

Gli effetti collaterali sono costituiti essenzialmente da disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea); raramente possono comparire disturbi neuropsichiatrici o bradicardia sinusale, peraltro reversibili [30].

Il *Qinghaosu* è chimicamente un sesquiterpene lattone con un gruppo perossido, estratto da un'erba (*Artemisia annua* L) usata nella medicina tradizionale cinese [31]. Esso sembra attivo solo sulle forme asessuate ematiche; la farmacocinetica non è stata ancora studiata compiutamente, ma la sua breve emivita (4 ore) ne impone il trattamento per almeno tre giorni.

Sebbene sotto l'azione del farmaco siano state osservate varie alterazioni strutturali del parassita con formazione finale d ivacuoli antofagici, il meccanismo non è ancora conosciuto. In una recente indagine clinica comparativa, compiuta in zone endemica ad elevata clorochino-resistenza [32](il Qinghaosu ha dimostrato una più rapida azione parassitocida rispetto a meflochina e chinino, con assenza di effetti collaterali.

L'interesse maggiore di questo farmaco sta probabilmente nel fatto che esso è il prototipo di una nuova classe chimica, del tutto differente dalle altre elencate e che potrebbe preludere alla sintesi di omologhi più attivi. Ricerche in tal senso sono in corso presso l'Istituto di Materia Medica di Shangai.

* * *

Da quanto esposto si possono trarre alcune conclusioni.

1° - I farmaci più attivi e sicuri contro la malaria, beninteso nei casi sensibili, restano ancor oggi le 4-aminochinoline e, più o meno allo stesso livello, i sulfantifolati, entrambi utilizzabili sia per la profilassi che per il trattamento dell'attacco acuto. Il chinino, meglio se associato alla minociclina, è la migliore alternativa nella terapia dei casi resistenti alle 4-aminochinoline ed ai sulfantifolati. La primachina è tuttora l'unico farmaco certo per la cura radicale della malaria da *P. vivax* e *P. ovale*.

Le biguanidi, i diaminopirimidinici, i sulfamidici, gli antibiotici non vanno mai impiegati da soli, ma solo in opportune combinazioni.

Tra i nuovi farmaci, la meflochina mostra un'attività analoga alla clorochina, ma la facilità con cui sembra evocare resistenza ne consiglia l'impiego pratico in associazione con i sulfantifolati [33].

2° - La relativa dovizia di farmaci antimalarici disponibili non ha risolto, tuttavia, il problema della malaria. Uno dei fattori più importanti di questa realtà è certamente la presenza di ceppi plasmodici resistenti ai vari farmaci, che non solo ha contribuito a limitare le antiche speranze di una rapida eradicazione della malattia, ma ha anche reso problematico, almeno in certe regioni, lo stesso

trattamento dell'attacco acuto. A questo riguardo va segnalata la situazione drammatica della penisola indocinese (Thailandia, Cambogia, Laos, Vietnam), dove i ceppi di *P. falciparum* resistenti alla clorochina sono il 90% [30], quelli resistenti ai sulfantifolati sono anche il 90% [30], quelli resistenti al chinino sono tra il 25 ed il 50% [30], e dove si cominciano a segnalare casi di resistenza alla meflochina [34].

3° - Fino a poco tempo fa i malariologi più autorevoli e la stessa O.M.S. erano decisi oppositori del trattamento polichemioterapico della malaria. Parafrasando un celebre libro di Monod, possiamo dire che il caso e la necessità hanno imposto una revisione concettuale ed oggi l'associazione di farmaci è vista come uno dei possibili mezzi per limitare quanto meno l'impatto della farmaco-resistenza.

4° - Oggi la scelta dei farmaci, sia in campo terapeutico che profilattico, è strettamente legata alla situazione epidemiologica della zona geografica di provenienza o di arrivo del soggetto interessato. La conoscenza della distribuzione delle specie plasmodiche e, nel caso del *P. falciparum*, dell'esistenza e della prevalenza di ceppi resistenti è una premessa indispensabile all'identificazione dei farmaci idonei.

5° - In attesa del vaccino antimalarico, per il quale, allo stato attuale, speranze e dubbi si alternano nei riguardi della realizzazione, dell'efficacia, dell'impiego pratico, occorrono nuovi preparati ed alcuni sono allo studio.

Fino a pochi anni or sono, le conoscenze sulla biochimica del plasmodio e sulle sue differenze metaboliche con l'uomo erano troppo scarse per poter costituire un valido ausilio alla ricerca di base. Ma, come suggerito recentemente [21], i continui progressi in questo campo difficile, potranno offrire certamente nuovi ed interessanti spunti di indagine mirata.

Bibliografia

[1] Peters W. (1980) - *Chemotherapy of malaria.* In: « Malaria », J.P. Kreier Ed., Vol 1 pp. 145-283, Academic Press, New York.

[2] Warhurst D.C. and Thomas S.C. (1975) - *Pharmacology of the malaria parasite - A study of dose-response relationships in chloroquine-induced autophagic vacuole formation in Plasmodium berghei.* « Biochem. Pharmacol. », 24, 2047-2056.

[3] White N.J., Looareesuwan S., Warrel M.J., Bunnag D. and Harinasuta T. (1982) - *Quinine pharmacokinetics and toxicity in cerebral and uncomplicated falciparum malaria.* « Am. J. Medic. », *73*, 564-572.

[4] Ritschel W.A., Hammer G.V. and Thompson G.A. (1978) - *Pharmacokinetics of antimalarials and proposals for dosage regimens.* « Int. J. Clin. Pharmacol. », *16*, 395-401.

[5] Tremblay G.M., Williams R.L., Riegelman K.H., Frischer H. and Carson P.E. (1976) - *Quinine disposition during malaria and during induced fever.* « Clin. Pharmacol. Therapy », *19*, 459-467.

[6] Wernsdorfer W.H. and Kouznetsov R.L. (1980) - *Drug resistant malaria-occurrence, control and surveillance.* « Bull. World. Hlth. Org. », *58*, 341-352.

[7] Morris C.R., Andrew L.V., Winchard L.P. and Holbrook D.J. jr. (1970) - *The binding of antimalarial aminoquinolines to nucleic acids and polynucleotides.* « Molec. Pharmacol. », *6*, 240-250.

[8] Fitch C.D. (1970) - *Plasmodium falciparum in Owl monkeys: drug resistance and chloroquine binding capacity.* « Science », *169*, 289-290.

[9] Chou A.C., Chevli R. and Fitch C.D. (1980) - *Ferriprotoporphyrin IX fulfils the criteria for identification as the chloroquine receptor of malaria parasite.* « Biochem. », *19*, 1543-1549.

[10] Brocelyt J., Rosario L., Sillerat V. and Bangtsson E. (1979) - *The concentration of chloroquine in serum during short- and longterm malaria prophylaxis with standard and double dosage in non-immunes: clinical implications.* « Ann. Trop. Med. Paras. », *73*, 401-405.

[11] Trouet A., Person P., Stucker R., Masquelier M., Baurain R. and Gelley J. (1981) - *Development of new derivatives of primaquine by association with lysosomotropic carriers.* « Bull. Wrld. Hlth. Org. », *59*, 449-458.

[12] Grewal R.S. (1981) - *Pharmacology of 8-aminoquinolines.* « Bull. Wrld. Hlth. Org. », *59*, 397-406.

[13] Carson P.E., Hegel R., Nora M.V., Parkhurst G.W., Ahmad T., Scanlan S. and Frischer H. (1981) - *Toxicology of the 8-aminoquinolines and genetic factors associated with their toxicity in man.* « Bull. Wrld. Hlth. Org. », *59*, 427-437.

[14] Bruce-Chwatt L.J. (Ed.), Black R.H., Canfield C.J., Clyde D.F., Peters W. and Wernsdorfer W.H. (1981) - *Chemotherapy of malaria.* Second edition. W.H.O. monograph series n° 27, p. 46, Geneva.

[15] Roth B. and Cheng C.C. (1982) - *Recent progress in the medicinal chemistry of 2,4-diaminopyrimidines.* « Prog. Medic. Chem. », *19*, 269-331.

[16] Fernie R., Burchall J.J. and Hitchings G.H. (1969) - *Plasmodium berghei dihydrofolate reductase: isolation, properties and inhibition by antifolates.* « Molec. Pharmac. », *5*, 49-59.

[17] Ahmad R.A. and Rogers H.J. (1980) - *Pharmacokinetics and protein binding interactions of dapsone and pyrimethamine.* « Brit. J. Clin. Pharmac. », *10*, 519-524.

[18] Cavallito J.C., Nichol C.A., Brinckman W.D. jr, De Angelis R.L., Stickney D.R., Summons W.S. and Shiel C.W. (1978) - *Lipid soluble inhibitors of dihydrofolate reductase. 1. Kinetics, tissue distribution and extent of metabolism of pirymethamine, metoprine and etoprine in the rat, dog and man.* « Drug Metab. Dispos. », *6*, 329-337.

[19] Dono I., Vocaturo G., Pollini C. and Ekanem J.O. (1980) - *Pharmacokinetic study of an antimalaria antifolic combination.* « Curr. Therap. Res. », *27*, 346-355.

[20] Weberkamm E., Plozza Notterbeck H., Forco I. and Durach U.C. (1982) - *Plasma concentrations of pyrimethamine and sulfadoxine and evaluation of pharmacokinetic data by computerized curve fitting.* « Bull. Wrld. Hlth. Org. », *60*, 115-122.

[21] Sherman J.W. (1979) - *Biochemistry of Plasmodium (malarial parasites).* « Microbiol. Rev », *43*, 453-495.

[22] Smith C.C., McCormick G.I. and Canfield C.I. (1977) - *Plasmodium knowlesi: in vitro biosynthesis of methionine and thioniddic acid.* « Exper. Parasit. », *43*, 248-254.

[23] Schmidt L.H., Harrison J., Rossan R.N., Vaughan D. and Crosby R. (1977) - *Quantitative aspects of pyrimethamine-sulfonamide synergism.* «Amer. J. Trop. Med. Hyg. », *26*, 837-849.

[24] Puri S.K. and Dutta G.P. (1982) - *Antibiotics in the chemotherapy of malaria.* « Progr. Drug. Res. », *26*, 167-205.

[25] Davidson M.W., Gerdes B.G., Boyden D.A. and Wilson W.D. (1975) - *Mefloquine, a clinical useful quinolinmethanol which does not significantly bind to DNA.* « Nature », *254*, 632-634.

[26] Chevli R. and Fitch C.D. (1982) - *The antimalarial drug mefloquine binds to membrane phospholipids.* « Antimicr. Agents Chemoth. », *21*, 581-586.

[27] Desjardins R.F., Pamplin C.L., Von Bredow J., Barry K.G. and Canfield C.J. (1979) - *Kinetics of a new antimalarial, mefloquine.* « Clin. Pharmacol. Ther. », *26*, 372-379.

[28] Mu J.Y., Israeli Z.K. and Dayton P.G. (1975) - *Studies on the disposition and metabolism of mefloquine Hcl (WR 142, 490) a quinolinmethanol antimalarial, in the rat. Limited studies with an analog, WR 30, 090.* « Drug Metab. Disp. », *3*, 198-210.

[29] Sweeney T.R. (1981) - *The present status of malaria chemotherapy: mefloquine, a novel antimalarial.* « Medic. Res. Rev. », *1*, 281-301.

[30] Harinasuta T., Bunnag D. and Weinsdorfer W.H. (1983) - *A phase II clinical trial of mefloquine in patients with chloroquine-resistant falciparum malaria.* « Bull. Wrld. Hlth. Org. », *61*, 299-303.

[31] Qinghaosu Antimalarial Coordinating Research Group (1979) - *Antimalarial studies on Qinghaosu.* « Chin. Med. J. », *92*, 811-816.

[32] Jiang J.B., Li G.Q., Guo X.B., Kong Y.C. and Arnold K. (1982) - *Antimalarial activity of mefloquine and qinghaosu.* « Lancet », *2*, 285-288.

[33] UNDP - World Bank - W.H.O. update (1983) - *Development of mefloquine as an antimalarial drug.* « Bull. Wrld. Hlth. Org. », *61*, 169-178.

[34] Boudreau E.F., Webster H.K., Pavanad K. and Thosenga L. (1982) - *Tipa II mefloquine resistance in Thailand.* « Lancet », *2*, 1335.