

# MALÁRIE

RNDr. Eva Nohýnková, Ph.D.<sup>1,2</sup>, MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Národní referenční laboratoř pro diagnostiku tropických parazitárních nákaz, Praha

<sup>2</sup>Oddělení tropické medicíny, III. klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Malárie je parazitární nákaza, na kterou v chudých zemích především subsaharské Afriky ročně umírá přes 1,5 milionu osob, hlavně malých dětí. V tomto přehledovém článku autoři sumarizují případy malárie importované do České republiky, shrnují základní informace o původcích nákazy ve vztahu k pochopení vzniku onemocnění, o klinice a diagnostice nákazy a o terapii malárie s ohledem na možnosti léčby v České republice. Poskytují rovněž přehled o chemoprophylaxi malárie včetně aktuálních údajů o cenách antimalarik.

**Klíčová slova:** malárie, importovaná malárie, plasmodium, léčba, chemoprophylaxe.

## MALARIA

Malaria represents one of the leading causes of mortality in tropics, especially in sub-Saharan Africa with more than 1.5 million deaths per a year, mostly in young children. The aim of this review was to provide comprehensive information on the infection, including biology of malaria parasites, clinical presentations of the disease and diagnostic tools. The imported malaria cases to the Czech Republic are summarized. Current therapeutic and prophylactic approaches and antimalarial drugs available in the Czech Republic are also reviewed.

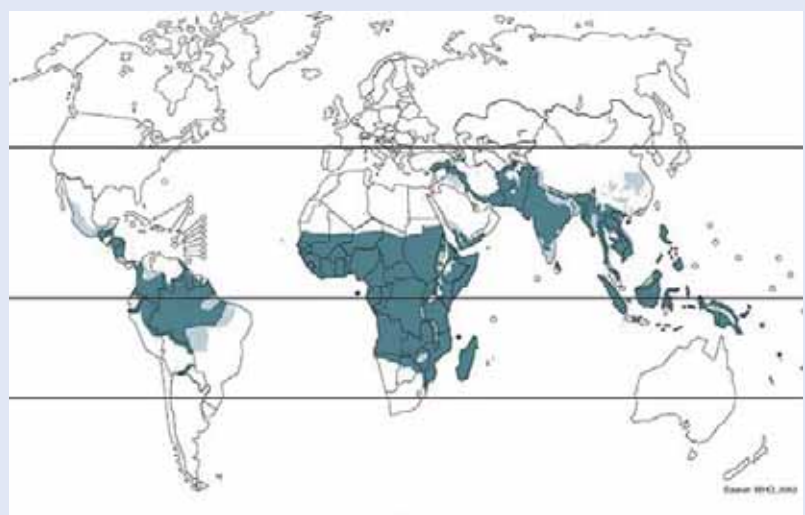
**Key words:** malaria, imported malaria, plasmodium, therapy, chemoprophylaxis.

## Úvod

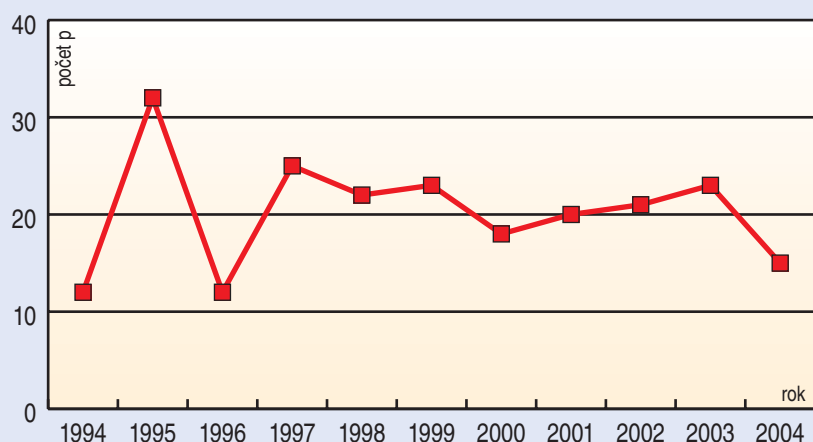
Malárie patří k nejzávažnějším infekcím člověka, kterou se stále nedaří potlačit, ba naopak. V současnosti nákaza ohrožuje 40% světové populace. K přenosu malárie dochází ohniskově v širokém pásmu mezi 45° s.š. a 30° j.š. (obrázek 1) v nadmořských výškách do 2000 m, výjimečně až do 3000 m. Riziku infekce je vystaveno především obyvatelstvo nejchudších oblastí tropů a subtropů. Podle odhadu každoročně onemocní 300–500 milionů osob, z nichž 2,5 až 3,5 milionů na malárii – v naprosté převaze na „tropickou“ malárii, jejímž původcem je *Plasmodium falciparum* – umírá. Devadesát procent úmrtí připadá na subsaharskou Afriku. Mezi oběťmi jednoznačně dominují malé děti mladší pěti let; podle odhadů zemře na malárii ve světě každých 40 vteřin 1 dítě. Na druhém místě jsou těhotné ženy, prvorodičky (1, 3).

Do Evropy jsou případy malárie téměř beze zbytku importovány, hlavně z endemických oblastí Afriky a jihovýchodní Asie (4). Jejich počet se každoročně pohybuje kolem 12 000, asi 3,5% osob s tropickou malárií na nákazu umírá. Tropická malárie dnes v Evropě představuje nejzávažnější importované horečnaté onemocnění. Riziko těžkého průběhu nákazy hrozí především starším lidem (nad 60 let), kteří cestují bez antimalarické profylaxe: riziko úmrtí je 6x vyšší, než je průměr, riziko rozvoje mozkové malárie je 3x vyšší (6). Přestože řada evropských států hlásí nárůst počtu importovaných případů (TropNetEurop), import malárie do České republiky se v posledních sedmi letech ustálil (graf 1). Dle údajů NRL pro diagnostiku tropických parazitárních nákaz je ročně diagnostikováno a léčeno 15–25 případů (započítány nejsou ty, které proběhly a byly léčeny v zahraničí). Během posledních deseti let 3 lidé ve věku 53, 57 a 69 let na malárii zemřeli.

Obrázek 1. Rozšíření malárie (WHO 2003)



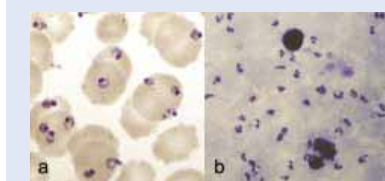
Graf 1. Kumulativní počet případů malárie importované do České republiky: období 1994–2004



Tabulka 1. Přehled původců malárie a jejich vývoje během nákazy

	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Plasmodium ovale</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
původce	tropické třídenní (*) malárie	třídenní malárie (benigní terciána)	třídenní malárie (benigní terciána)	čtyřdenní malárie (kvartána)
inkubační doba	1–4 týdny	týdny–měsíce	týdny – měsíce	týdny – měsíce roky
Jaterní fáze				
délka (dny)	5,5	20	20	15
hypnozoity	ne	ano	ano	ne
Krevní fáze				
infikovány	retikulocyty, erythrocyty různého stáří	retikulocyty Duffy +	retikulocyty Duffy-	„staré“ erythrocyty
vývoj v erythrocytu	48 hodin	48 hodin	48 hodin	72 hodin
infikovaný erythrocyt	nezvětšený	zvětšený	zvětšený	nezvětšený
modifikace povrchu erythrocytu	ano lepivé výrůstky	ano drobné prohlubeny (Schiffnerovo tečkování)	ano drobné prohlubeny (Schiffnerovo tečkování)	ano nelepivé výrůstky
v periferní krvi	prstýnky, gametocyty	všechna stádia	všechna stádia	všechna stádia

(\*)maligní terciána

Obrázek 2. *Plasmodium falciparum* v periferní krvi pacienta s těžkou tropickou malárií. a) tenký roztěr, b) tlustá kapkaObrázek 3. Vývojová stádia *Plasmodium vivax* v periferní krvi pacienta s třídenní malárií**Původci onemocnění (tabulka 1)**

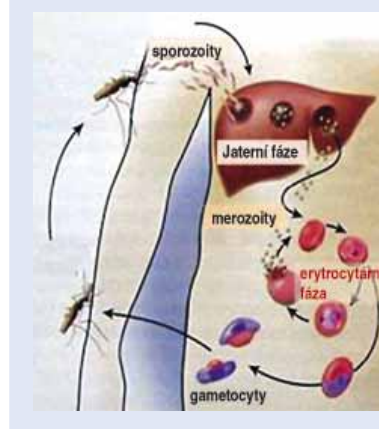
Malárii vyvolávají **čtyři druhy malarických plasmodií**, parazitických prvoků, kteří napadají červené krvinky. Jsou přenášeni samičkami komárů rodu *Anopheles* během sání krve. Nejnebezpečnější je *Plasmodium falciparum* (obrázek 2), původce tropické malárie, jejíž těžká „maligní“ forma je zodpovědná za naprostou většinu úmrtí. *Plasmodium vivax* (obrázek 3) a *P. ovale* jsou původci benigní „třídenní“ malárie (terciány), při níž se malarický záchvat (viz dále) opakuje obden, každých 48 hodin. *Plasmodium malariae* vyvolává nejméně závažnou „čtyřdenní“ malárii (kvartánu) se záchvaty ob dva dny, každých 72 hodin. Základní schéma nákazy všemi druhy malarických plasmodií je shodné (obrázek 4). Nákaza probíhá ve dvou fázích, jaterní (exoerythrocytární) a krevní (erythrocytární). Klinicky je jaterní fáze vždy bezpříznaková. Krevní fáze se manifestuje jako malárie (viz dále).

Během sání komár inokuluje do kůže infekční stádia plasmodií (sporozoity). Ta se nemnoží, nevnikají do krvinek a do 60 minut jsou zanesena krví do jater. Opouštějí krevní řečiště, pronikají endotelem a infikují hepatocyty. Tím začíná **jaterní fáze nákazy**. Uvnitř hepatocytů se plasmodia vyvíjejí, množí a jaterní fáze končí v okamžiku, kdy hepa-

tocty praskne a paraziti (merozoity) se vrací zpět do krve. V závislosti na druhu plasmodia tato fáze trvá 5,5–20 dnů. Při nákaze *P. falciparum* a *P. malariae* nezůstávají po jejím skončení v játrech žádní paraziti. Při nákaze *P. vivax* a *P. ovale* mohou i po ukončení jaterní fáze v jaterním parenchymu v nízkém počtu paraziti přetrvávat. Tato stádia, tzv. **hypnozoity**, aniž by se vyvíjela, zůstávají skryta v hepatocytech. K normálnímu vývoji dochází při oslabení obranyschopnosti organismu (i měsíce po nákaze). Jaterní hypnozoity jsou příčinou relapsu benigní terciány (znovuzplanutí nemoci, aniž by došlo k reinfekci). Mohou být rovněž příčinou oddálení nástupu třídenní malárie.

V krvi paraziti ihned vnikají do červených krvinek a zahajují **erythrocytární fázi nákazy (malárie)**. Během 48 (*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*) resp. 72 hodin (*P. malariae*) vznikne uvnitř krvinky dělením jednoho plasmodia 6–24 nových merozoitů (podle druhu). Poté erythrocyt praskne a plasmodia uvolněná do krve napadají další červené krvinky. Počet infikovaných krvinek se tak může během 4 dnů zvýšit o dva řády. Jednotlivé druhy plasmodií se liší výběrem erythrocytů, které infikují: *P. falciparum* napadá všechna stádia krvinek (retikulocyty, mladé a zralé erythrocyty) (bez terapeutické intervence proto může být

Obrázek 4. Vývojový cyklus malarických plasmodií



během několika málo dnů procento infikovaných červených krvinek při tropické malárii velmi vysoké), *P. vivax* a *P. ovale* infikují pouze retikulocyty (podíl retikulocytů v krvi nepřesahuje 1 až 2%, proto i počet infikovaných krvinek při terciáně obvykle nepřekročí 1%). S nebezpečností tropické malárie (*P. falciparum*) souvisí i další unikátní vlastnost tohoto druhu, schopnost modifikovat povrch napadeného erythrocytu tak, že se stává „lepivým“: krvinky infikované *P. falciparum* adhezuji k endote-

lu cév a jsou tak vychytávány z cirkulace. Tím je zabráněno destrukci parazitovaných krvinek ve slezině. Paraziti tak mohou dokončit svůj vývoj a infikovat další krvinky. Bezprostřední kontakt parazitovaných erytrocytů s endoteliem má navíc zásadní význam v patogenezi těžké malárie.

Vývoj parazitů v krvi je ukončen transformací plasmodia v gametocyt (stádium infekční pro komára, které není schopné infikovat další červenou krvinku). Během akutní nákazy prodělává transformaci pouze část plasmodií (2).

### Patogeneze malárie, malarický záchvat

Malarický záchvat (paroxyzmus) je nejdůležitějším příznakem malárie. Je vyvolán odezvou organismu na produkty metabolismu parazitů uvolněné do krve při synchronizovaném rozpadu infikovaných erytrocytů. Čím je procento parazitovaných erytrocytů vyšší, tím větším množstvím odpadních produktů je organismus zaplavován a tím komplexnější je reakce na ně. Těžká tropická malárie se nejčastěji manifestuje jako mozková malárie, těžká anémie a/nebo metabolický rozvrat. Pro průběh a rozvoj komplikací má rozhodující význam obstrukce mikrocirkulace parazitovanými erytrocyty. Mozková malárie, jejímiž hlavními znaky jsou kóma a křeče, je pravděpodobně vyvolána poškozením endotelu mozkových cév přímým kontaktem s parazitovanými erytrocyty. Těžká anémie, která je častější u dětí (5), má multifaktoriální pozadí: rozpad parazitovaných krvinek, sníženou erythropoézu a zvýšené odstraňování parazitovaných i neparazitovaných červených krvinek ve slezině. Průběh infekce je ovlivněn i řadou genetických a imunitních faktorů, stavem výživy i virulencí jednotlivých kmenů parazita.

### Imunita

Imunita vůči malárii se vyvíjí postupně, dlouholetou (4–10 let) a opakovanou expozicí infekci v hyperendemických oblastech. Kojenci do 6 měsíců jsou chráněni mateřskými protilátkami. Největší úmrtnost je u dětí od 1 do 5 let, než se vytvoří částečná, nesterilní imunita, díky které se u imunních jedinců infikovaných plasmodii nerozvíjejí klinické příznaky malárie. Tito lidé jsou však zdrojem infekce pro anofely. Při dlouhodobém (několikaletém) pobytu mimo endemickou oblast bez opakované expozice nákaze imunita postupně vymizí.

U cestovatelů ani opakované malarické infekce **nevedou k rozvoji imunity**, pouze záchvaty mohou být mírnější. K ochraně před malárií je nutno profylakticky užívat antimalarika. Účinné očkování zatím není k dispozici.

### Klinika

Při akutní infekci mohou nespecifické, chřipkovité prodromální příznaky několik dnů předcházet nástupu horečky. Ta je doprovázena zimnicí (79% pacientů), výrazným pocením (64%), bolestmi

hlavy (70%), bolestí svalů (36%), nechutenstvím, nevolností a zvracením (27%). Typický **malarický paroxyzmus** (malarický záchvat) začíná zimnicí s třesavkou („cold stage“) trvající 30–60 minut. Poté následuje horečnatá fáze, u dětí často doprovázená febrilními křečemi. Horečka postupně přechází v profúzní pocení s vazodilatací a poklesem krevního tlaku. Klinické příznaky jsou podobné u infekcí způsobených všemi čtyřmi druhy lidských plasmodií. **Nástup horečky při tropické malárii** (*P. falciparum*) však bývá pozvolný s každodenními maximy, která nemusí mít charakter typických paroxysmů: ke smrtelným komplikacím může dojít již 48–72 hodin od prvních klinických příznaků! U infekce *P. vivax* mohou charakteristické malarické záchvaty s vysokou horečkou (až 40 °C) začít vzápětí po krátké prodromální periodě. U dětí může být malárie doprovázena kašlem, zvracením a průjmem, anémie se vyvíjí rychleji a progresse komplikací je ještě rychlejší (i 1–2 dny). Teplotní křivka může být variabilní, bez charakteristického cyklu. **Inkubační doba** závisí na druhu plasmodia, u většiny turistů se onemocnění projeví do měsíce po návratu z malarické oblasti. U *P. falciparum* může být inkubační doba velmi krátká, minimálně však 7–8 dnů. K pozdním relapsům benigní terciány (*P. vivax* a *P. ovale*) může dojít po měsících, vzácněji po roce. Relapsy se mohou opakovat.

V krevním obraze bývá neutropenie a relativní lymfocytóza. Typická je trombocytopenie, přítomná při naze všemi čtyřmi druhy plasmodií. Anémie se objevuje až v průběhu infekce, chybí u ní retikulocytóza (suprese kostní dřeně), v časně fázi těžkých infekcí mohou být hematokrit i hladina hemoglobinu zvýšené vzhledem k hemokoncentraci. Splenomegalie patří mezi časně příznaky, ikterus je většinou mírný, elevace jaterních transamináz bývá pravidlem při infekci *P. falciparum*. Malárii nedoprovází zvětšení lymfatických uzlin ani vyrážka (9).

### Komplikace

Neléčená tropická malárie u neimunního pacienta je smrtelné onemocnění. Mezi nejzávažnější komplikace patří **cerebrální malárie** (bezvědomí, kóma), **renální selhání**, **plicní edém**, **těžká anémie a minerálový rozvrat**. Smrtelný průběh terciány (*P. vivax*) je vzácný. Chronické a opakované infekce v endemických oblastech jsou doprovázeny splenomegalií a anemií. Mezi komplikace infekce *P. malariae* patří imunokomplexová glomerulonefritida (9).

### Diagnostika

Základem včasné diagnózy, která může pacientovi zachránit život, je pečlivě odebraná **cestovatelská anamnéza**. Lékař by měl zjistit, kde pacient pobýval, kdy se vrátil, kdy začaly obtíže (horečka), zda užíval antimalarickou profylaxi, jakou, zda ji bral správně a kdy ji vzal naposledy. Na malárii je nutné pomýšlet při jakémkoliv horečnatém onemocnění, které se objeví do 4 týdnů po

návratu z malarické oblasti, a kdykoliv později při kolísavých horečkách neznámého původu u osob, které v minulosti (měsíce – rok) v malarické oblasti pobývaly. I tehdy, kdy pacient správně užíval antimalarickou chemoprophylaxi, nelze v žádném případě bez cíleného laboratorního vyšetření malárii vyloučit: chemoprophylaxe není absolutní obranou proti malárii. Při podezření na malárii je nutné mít na paměti, že největší nebezpečí této nákazy spočívá v tom, že se během krátké doby (2–3 dny) může změnit z nekomplikovaného onemocnění na onemocnění velmi závažné, které ohrožuje pacientův život.

### Diferenciální diagnostika (tabulka 2)

Diferenciální diagnostika akutní horečky po návratu z tropů zahrnuje akutní virová onemocnění (horečka dengue, EBV, CMV), rickettsiázy, u nichž infekci předchází přisátí klíštěte, či poštípání blechami (v místě vstupu může být patrna eschara, tmavá eflorescence s erytmem v okolí). Při návratu z tropické východní Afriky a předcházení horečce kožní vřed v místě pobodání hmyzem, je třeba pomýšlet i na akutní spavou nemoc (africká trypanosomóza). Při horečce doprovázené hepatosplenomegalií a lymfadenopatií a rizikovým chováním v anamnéze je nutno vyloučit HIV infekci; u protrahovaných febrilních stavů s výraznou splenomegalií pomýšlet na viscerální leishmaniózu, brucelózu a hemoblastózu. Od tropické malárie jsou klinicky obtížně odlišitelné břišní tyfus a extraintestinální amebóza. Při podezření na břišní tyfus je nutno opakovaně odebrat hemokultury: Widalova reakce bývá zpočátku negativní. V případě podezření na amebovou etiologii jaterního abscesu, prokázaného UZ či CT vyšetřeními břicha, je nutné vyšetření specifických sérových protilátek. Leptospiróza a návratný tyfus jsou u našich cestovatelů vzácné, první je charakterizována kombinací renální a hepatální léze, u druhé prokážeme borelie na krevních nátěrech. Při horečce s eozinofilií je nutno pomýšlet na možnou nákazu helminty (schistozomózu, larvální toxokarózu, filariózy, trichinelózu apod.) (9).

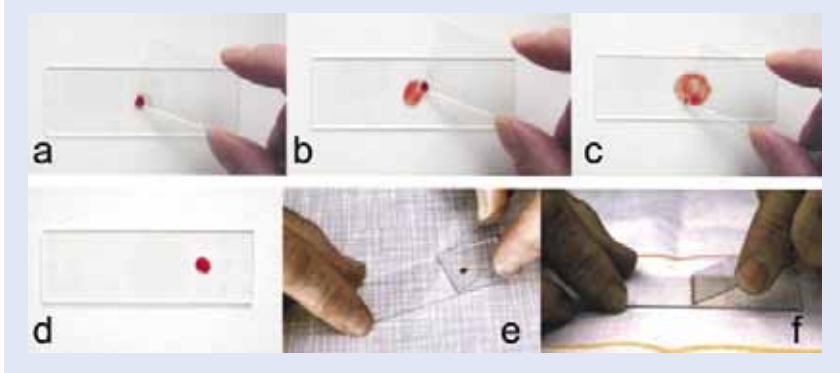
### Laboratorní diagnostika

Laboratorní diagnostika malárie, která v naprosté většině případů vede k rychlé diagnóze a včasnému zahájení léčby, se opírá o **přímý mikroskopický průkaz parazitů na barvených nátěrech zhotovených z periferní krve**. Při standardním provedení je výsledek k dispozici do 60 minut od přípravy nátěrů. Při podezření na malárii lze krev odebrat a vyšetřit kdykoliv (!), nikoliv pouze během horečky, ale i mimo ni. Ideálním místem odběru krve je bříško prstu nebo ušní laůček, obecně místa s hustou kapilární sítí, kde je procento vývojových stádií plasmodií, a tudíž i pravděpodobnost jejich zachytu vyšší než v žilní krvi (týká se zejména nákaz *P. falciparum*). Nesrážlivá žilní krev odebraná do heparinu nebo do EDTA

Tabulka 2. Diferenciální diagnostika akutní horečky po návratu z tropů

POLYMORFONUKLEÁRY ZVÝŠENY		PMF NEZVÝŠENY
Fokální symptomy	Systémové infekce	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bronchopneumonie</li> <li>• pyelonefritida</li> <li>• cholangiitida</li> <li>• purulentní meningitidy</li> <li>• tonsilitidy</li> <li>• diftérie</li> <li>• mesotitidy</li> <li>• bacilární dysentérie</li> <li>• pyogenní abscesy: jaterní, retroperitoneální</li> <li>• apendicitida</li> <li>• pyodermie, erysipel</li> <li>• pyogenní artritidy</li> <li>• lymfadenopatie (mor, tularemie apod.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• septické stavy</li> <li>• bakteriální endokarditidy</li> <li>• leptospirózy</li> <li>• návratný tyfus</li> <li>• amébový absces</li> </ul>	<b>Virové infekce:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spalničky a další exantémové infekce</li> <li>• EBV, CMV</li> <li>• virové hepatitidy</li> <li>• dengue, hemoragické horečky</li> <li>• HIV akutní infekce</li> </ul> <b>Bakteriální infekce:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rickettsiózy</li> <li>• břišní tyfus</li> </ul> <b>Protozoární infekce:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• malárie</li> <li>• trypanosómy</li> <li>• viscerální leishmaniózy</li> <li>• toxoplasmóza</li> </ul>

Obrázek 5. Laboratorní diagnostika malárie: příprava tlusté kapky (a–c) a tenkého roztěru (d–f).



(hematokrit) může být rovněž použita k vyšetření, je však třeba brát do úvahy omezení, která s sebou vyšetření žilní krve nese, především nižší záchyt parazitů. Lékař by měl před odběrem žilní krve vždy kontaktovat laboratoř, protože krev musí být dopravena a vyšetřena co nejrychleji, aby nedošlo k degenerativním změnám v morfologii plasmodií. Pro průkaz malarických plasmodií jsou z krve (periferní ihned, žilní co nejrychleji) připravovány 2 typy nátěrů, tenký a tlustý („tlustá kapka“) (obrázek 5). Kombinace tenkého a tlustého krevního nátěru barvených dle Giemsa-Romanowski (popř. barvivu na stejném základu např. Diff-Quick) je „zlatým standardem“ laboratorní diagnostiky malárie (7). Mikroskopické vyšetření jako jediné z dostupných

laboratorních metod umožňuje současně určit druh a stádia malarického plasmodia a stanovit parazitemii. Určení **druhu plasmodia** má význam při výběru léku a při rozhodování o antirelapsové terapii (viz dále), stanovení **parazitémie** (procenta infikovaných erytrocytů) má význam zejména při péči o pacienta s tropickou malárií (možné komplikace) a při sledování účinnosti léčby, případně rezistence plasmodií na zvolený lék. Převyšší-li při tropické malárii (*P. falciparum*) parazitémie v periferní krvi 5% (WHO), jde o velmi závažný stav, který vyžaduje okamžitou hospitalizaci na jednotce intenzivní péče, i když zpočátku pacient nemusí jevit známky závažného onemocnění. Podle praktických zkušeností z České republiky

již 2% parazitémie u neimunních osob indikuje velmi závažný stav. Nedojde-li během 48 hodin od zahájení terapie k výraznému (řádovému) poklesu parazitémie, je zapotřebí zvažovat rezistenci parazitů na podávaný lék a změnu léčebného postupu. Při úvahách o možné rezistenci je však vždy třeba se přesvědčit, zda celá dávka léku byla vstřebána (zvracení, průjem).

### Terapie (tabulky 3, 4, 5)

Léčbu malárie je nutné **zahájit co nejdříve** po stanovení diagnózy. Volba antimalarika se řídí především druhem plasmodia. Není-li možné krevní nátěry provést a je-li naléhavé podezření na malárii, pacient by měl být léčen, jakoby měl tropickou malárii. Při infekci *P. falciparum* výběr léku vychází z rezistence parazita v oblasti, odkud byla infekce importována. Akutní infekci vyvolanou *P. falciparum* citlivým na chlorochin (importovanou ze střední Ameriky) a všechny infekce *P. vivax*, *P. ovale* a *P. malariae* léčíme chlorochinem (DELAGIL) (tabulka 3). Rezistence původců terciány a kvartány na chlorochin je dosud velmi vzácná. Po ukončení protizáchvatové léčby benigní terciány (*P. vivax*, *P. ovale*) je nutné pacienty zajistit antirelapsovou léčbou primachinem (PRIMAQUINE). Zvýšenou dávkou primachinu (22,5–30 mg báze/den) je třeba aplikovat nemocným po návratu z jihovýchodní Asie a západního Pacifiku, kde se vyskytují kmeny *P. vivax* se sníženou citlivostí vůči primachinu. Po přeléčení všech pacientů s malárií je nutná kontrola krevních nátěrů ještě 28 dnů po léčbě (k vyloučení rezistence I. typu) a dispenzarizace minimálně po dobu 1 roku.

Při léčbě **tropické malárie** – vzhledem k rozsahu rozšíření rezistence *P. falciparum* na chlorochin a nespolehlivosti FANSIDARU (pyrimethamin + sulfadiazin) – je používán meflochin či kombinovaný preparát atovaquonu s proguanilem (MALARONE), v případě nutnosti parenterálního podání antimalarika chinin (tabulka 4). Kontrolní nátěry pro odečet parazitémie by měly být prováděny v pravidelných intervalech (24 hodin) v průběhu i po ukončení léčby. Je-li infekce *P. falciparum* léčena chininem či meflochinem, mělo by nejpozději do 48 hodin po zahájení léčby dojít k výraznému poklesu parazitémie (rychlejší

Tabulka 3. Terapie tří denní, čtyř denní a tropické malárie citlivé na chlorochin

Léčba	Protizáchvatová		Antirelapsová	
	Dospělí	Děti	Dospělí	Děti
<i>P. vivax</i> <i>P. ovale</i>	Chlorochin báze p.o. 600 mg, za 6–8 hod. 300 mg, 2. a 3. den po 300 mg	Chlorochin báze p.o. 10 mg/kg, za 6–8 hod. 5 mg/kg, 2. a 3. den po 5 mg/kg	Primachin báze p.o. 15 mg/den (22,5 – 30 mg/den*), 14 dnů	Primachin báze p.o. 0,25 mg/kg/den (0,375 mg/kg/ den*), 14 dnů
<i>P. malariae</i>	Stejná		Ne	
<i>P. falciparum</i> chlorochin senzitivní	Stejná		Ne	
<i>P. falciparum</i> chlorochin rezistentní	Tab. 4		Ne	

\* V oblastech se sníženou citlivostí *P. vivax* vůči chlorochinu (Indonézie, východní Pacifik, některé oblasti JV Asie a Indie)

účinek mají artemisinové deriváty, ty ale nejsou v ČR dostupné). Přetrvává-li parazitémie bez změny 72 hodin po zahájení léčby, je třeba mít podezření na rezistenci parazita na podávaný lék. Ta dosud nebyla – při léčbě chininem či meflochinem – v ČR zaznamenána. Při **těžké tropické malárii** může horečka přetrvávat i několik dnů po poklesu parazitémie. Meflochin i chinin se vždy kombinuje s doxycyklinem, u dětí s klindamycinem.

#### Profylaxe (tabulky 6, 7)

Princip antimalarické chemoprolaxe, jak je v současnosti chápána, spočívá v ochraně před těžkým, komplikovaným průběhem tropické malárie, nikoliv před infekcí samotnou. S ohledem na riziko infekce, přítomnost *Plasmodium falciparum* a jeho citlivost k chlorochinu a dalším antimalarikům, WHO rozděluje malarické oblasti do 3 zón (obrázek 6) (8).

**Zóna A** zahrnuje okrajové oblasti výskytu malárie, kde je riziko infekce nízké nebo sezónní a *P. falciparum* se buď nevyskytuje (severní Afrika, Turecko, Irák, západní Írán, Korejský poloostrov a severní oblasti rozšíření malárie v Číně, hraniční oblasti Argentiny, Paraguaye a Bolívie), nebo má zachovanou citlivost k chlorochinu (střední Amerika na sever od Panamského průplavu, Haiti a Dominikánská republika). Pro tuto zónu je k chemoprolaxi chlorochin (DELAGIL) doporučován. Je-li riziko velmi nízké, profylaxe se nedoporučuje vůbec. Zkušené turisty je možné vybavit antimalariky k pohotovostní léčbě.

**Zóna B**, kam patří Jemen, jih Saudské Arábie, východ Íránu, Afgánistán, Pákistán, Indie (mimo severovýchodní oblasti), Malajsie, Filipíny a většina ostrovů Indonésie (kromě Papua Nová Guinea), zahrnuje oblasti s celoročním výskytem malárie, ale s převahou nálezů *P. vivax* (přenos *P. falciparum* se vyskytuje v menší míře, rezistence vůči chlorochinu je nižší). Profylakticky se kombinuje chlorochin (1x týdně) s proguanilem (PALUDRINEM), který se bere denně (v zahraničí je dostupný kombinovaný preparát SAVARINE, 100 mg chlorochinu báze + 200 mg proguanilu

Tabulka 4. Terapie tropické malárie rezistentní na chlorochin

NEKOMPLIKOVANÁ	Dospělí	Děti
Meflochin p.o. (LARIAM, MEPHAQUIN)	750 mg (3 tbl.), 500 mg (2 tbl.) a 250 mg (1 tbl.) s odstupem 8–24 hod.	12,5 mg/kg, 8 mg/kg a 4 mg/kg s odstupem 8–24 hod.
Chinin sulfát p.o. + doxycyklin* či clindamycin p.o.	650 mg á 8 hod. 3–7 dnů + 100 mg á 12 hod. či 600 mg á 8–12 hod. po dobu 7–10 dnů	10 mg/kg á 8 hod. 3–7 dnů + 1,5 mg/kg á 12 hod. či 10 mg/kg á 8–12 hod. po dobu 7–10 dnů
Atovaquon (250 mg) + proguanil (100 mg) (MALARONE) p.o.	1000 mg/den atovaquonu + 400 mg/den proguanilu (4 tbl./den) po 3 dny	16 mg/kg/den atovaquonu + 6,4 mg/kg/den proguanilu po 3 dny
KOMPLIKOVANÁ	Dospělí	Děti
Chinin dihydrochlorid i.m. nebo i.v.	20 mg/kg úvodní dávka v 5% glukóze v pomalé infuzi (4 hod.) + pokračovat 10 mg/kg á 8 hod. (max. 1800 mg/den) po 3–5 dnů; poté přechod na p.o. terapii 650 mg á 8 hod. (děti 10 mg/kg á 8 hod.) celkem po dobu 7–10 dnů	
+ doxycyklin* či clindamycin i.v.	+ 1,5 mg/kg á 12 hod. či 10 mg/kg á 8–12 hod. po dobu 7–10 dnů	

\* Kontraindikován u dětí do 8 let

Tabulka 5. Antimalarika dostupná v ČR

Generický název	Preparát / výrobce	Obsah účinné látky v 1 tbl.	Počet tbl. v balení	Cena za 1 balení
Chlorochin	DELAGIL, Alkaloida	150 mg	30	38 Kč
Proguanil	PALUDRINE**, Zeneca	100 mg	100	630 Kč
Meflochin	LARIAM, Roche	100 mg	8	730 Kč
Meflochin	MEPHAQUIN, Mepha	100 mg	6	460 Kč
Atovaquon/ proguanil	MALARONE***, Glaxo	250 mg 100 mg	12	1250 Kč
Doxycyklin	DEOXYMYKOIN, Zentiva	100 mg	10	42 Kč
	DOXYBENE, MSD	100 mg	10	40 Kč

\* orientační ceny v lékárně ke konci roku 2004

\*\* v ČR není registrován, dovoz individuálně na recept

\*\*\* v ČR je ve fázi registrace

v tbl, Zeneca). Vzhledem k narůstající rezistenci se ale i do těchto oblastí stále častěji doporučuje MALARONE či meflochin (viz níže).

**Zóna C** je pro cestovatele nejrizikovější. Zahrnuje subsaharskou Afriku (kromě jihu Jihoafrické republiky, Namibie a Zimbabwe), většinu malarických oblastí Jižní Ameriky, zvláště Amazonii, jihovýchodní Asii, Papua Novou Guineu, pacifické Šalamounovy ostrovy a Vanuatu. K profylaxi lze doporučit meflo-

chin (LARIAM, MEPHAQUIN) či MALARONE. Profylaktické dávky meflochinu nemusí zabránit infekci *P. vivax* a *P. ovale*, naopak kombinovaný preparát MALARONE, jež má méně nežádoucích účinků, chrání i proti infekci *P. vivax*. Při cestě do hraničních oblastí severovýchodního Thajska, Myanmaru (Barma), Kambodži a Laosu („zlatý trojúhelník“), kde se vyskytuje multirezistentní *P. falciparum*, bývá doporučován doxycyklin (DEOXYMYKOIN).

Tabulka 6. Antimalarická profylaxe

Preparát	Generický název	Dávkování dospělí	Dávkování děti	Užívání	Náklady na 4 týdny pobytu
DELAGIL	chlorochin	2 tbl. (300 mg báze) 1x týdně	5 mg/kg báze 1x týdně	začít 1 týden před cestou, pokračovat 4 týdny po návratu	23 Kč
DELAGIL+ PALUDRINE	chlorochin + proguanil	stejně + 2 tbl. (200 mg)/den	stejně + 3,5 mg/kg/den	stejně + začít 1–2 dny před cestou, pokračovat 4 týdny po návratu	740 Kč
LARIAM (MEPHAQUIN)	meflochin	1 tbl. (250 mg) 1x týdně	5 mg/kg 1x týdně	začít 1 týden před cestou, pokračovat 4 týdny po návratu	820 Kč (690 Kč)
MALARONE	atovaquon + proguanil	250 mg/den + 100 mg/den (1 tbl./den)	4 mg/kg/den + 1,6 mg/kg/den	začít 1–2 dny před cestou, pokračovat 7 dnů po návratu	3750 Kč
DEOXYMYKOIN DOXYBENE	doxycyklin*	1 tbl. (100 mg)/den	1,5 mg/kg/den	začít 1–2 dny před cestou, pokračovat 4 týdny po návratu	232 Kč

• Kontraindikován u dětí do 8 let

Tabulka 7a. Pediatrické dávky meflochinu

Hmotnost (kg)	Věk (roky)	Meflochin 250 mg LARIAM, MEPHAQUIN (tbl./týden)
< 5	< 3 měsíce	není doporučen
5–9	3–8 měsíců	1/8
10–19	9 měsíců – 4	1/4
20–30	5–10	1/2
31–45	11–13	3/4
> 45	> 14	1

**Chlorochin** je kontraindikován při psoriáze, těžkých poruchách jater a ledvin, porfyrii, retinopatii a epilepsii. Kombinace **chlorochin + proguanil** se dobře snáší, je vhodná i k dlouhodobé profylaxi. Jako jedinou ji mohou užívat těhotné ženy. **Meflochin** má víc nežádoucích účinků, zvláště gastrointestinálních, bolesti hlavy, závratě, poruchy spánku. Kontraindikován je v prvním trimestru gravidity, při kojení, při epilepsii a psychiatrických onemocněních, závažných poruchách jaterních a renálních funkcí. Neměl by být používán u dětí mladších než 3 měsíce. Snášenlivost meflochinu je individuální, s opatrností by ho měli užívat řidiči, potápěči, horolezci, kardiaci a lidé s poruchou jaterních a renálních funkcí. **MALARONE** je kontraindikován při precitlivělosti na některou ze složek a u pacientů s těžkým renálním selháním. Nedoporučuje se jeho užívání v těhotenství a u dětí pod 11 kg hmotnosti. **Doxycyklin** může vyvolat fotosenzitivitu a gastrointestinální potíže, proto se užívá po jídle. Kontraindikován je v těhotenství a u dětí do 8 let.

### Závěr

V České republice představuje malárie poměrně vzácnou importovanou nákazu, která však může, není-li včas rozpoznána a léčena, ohrozit život pacienta. V článku jsme se proto pokusili shrnout základní informace, které by mohly být praktickým vodítkem pro lékaře, kteří se mohou s touto nebezpečnou infekcí setkat.

### Jak postupovat při podezření na malárii

1. vzít si na pacienta kontakt
2. odebrat periferní krev (dezinfikovat kůži bříška prstu etanolem, bodnout, první kapku krve otřít)
3. z další kapky zhotovit 2 nátěry, tenký a tlustý (viz obrázek 5)
4. nechat nátěry řádně zaschnout při pokojové teplotě
5. suché nátěry **ihned** odeslat do parazitologické laboratoře
6. při pozitivním nálezu (laboratoř hlásí do jedné až dvou hodin od obdržení nátěrů) **pacienta ihned kontaktovat** a odeslat na specializované infekční pracoviště.

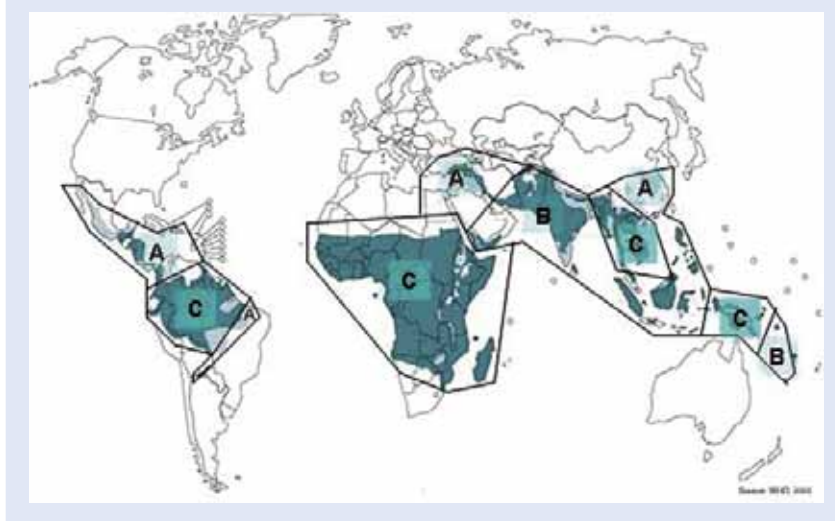
Tabulka 7b. Pediatrické dávky MALARONU

Hmotnost (kg)	Věk (roky)	Atovaquon/proguanil 250 mg/100 mg MALARONE	Atovaquon/proguanil 62,5 mg/25 mg MALARONE junior
< 11	< 1	není doporučen	
11–20	1–5	1/4	1
21–30	6–10	1/2	2
31–40	11–13	3/4	3
> 40	> 13	1	4

Tabulka 7c. Pediatrické dávky chlorochinu, proguanilu a doxycyklinu

Hmotnost (kg)	Věk (roky)	Chlorochin 150 mg báze, DELAGIL (tbl./týden)	Proguanil 100 mg PALUDRINE (tbl./den)	Doxycyklin 100 mg DEOXYMYKOIN (tbl./den)
5–6	< 4 měsíce	1/4	1/4	–
7–8	4–7 měs.	1/2	1/4	–
9–14	8 měs. – 2	1/2	1/2	–
15–18	3–4	3/4	3/4	–
19–24	5–7	1	3/4	–
25–35	8–10	1	1	1/2
36–50	11–13	3/2	3/2	3/4
> 50	> 14	2	2	1

Obrázek 6. Zóny rizika přenosu malárie (WHO 2003)



Tento článek vznikl z části díky finanční podpoře grantu FVRŠ 982/2004

### Literatura

1. Africa Malaria Report 2003. World Health Organization/UNICEF 2003 WHO/CDS/MAL/2003.1093
2. Fairhurst RM, Welles TE. Plasmodium Species (Malaria). In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell GL, Bennett JE and Dolin R. eds., 6<sup>th</sup> edition, Elsevier Inc., 2005: 3121–3144.
3. Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, et al. (Noor AM, Snow RW). The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. Lancet Infect Dis 2004; 4: 327–336.
4. Jelinek T, Schulte C, Behrens R, et al. Imported malaria in Europe: Sentinel surveillance data from the European Network on Surveillance of Imported Infectious Diseases. Clinical Infectious Diseases 2002; 34: 572–576.
5. Maitland K, Marsh K. Pathophysiology of severe malaria in children. Acta Tropica 2004; 90: 131–140.
6. Mühlberger N, Jelinek T, Behrens RH, et al. Age as a risk factor for severe manifestations and fatal outcome of falciparum malaria in European patients: Observations from TropNetEurop and SIMPID surveillance data. Clinical Infectious Diseases 2003; 36: 990–995.
7. New Perspectives Malaria Diagnosis 2000 WHO/CDS/RBM/2000.14 WHO/MAL/2000.1091
8. Schlagenhauf P, ed. Travellers' Malaria, BC Decker Inc., London, 2001: 532 pp.
9. White NJ. Malaria. In: Manson's Tropical Diseases, Cook G.C. and Zumla A. eds., 21<sup>st</sup> edition, W.B. Saunders, 2003: 1205–1296.