

**Masarykova univerzita**

**Lékařská fakulta**

**Studijní obor: Všeobecné lékařství**



**MALÁRIE**

**samostatná práce**

**Vedoucí práce:**

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

**Autor:**

Samuel Tvarožek

Brno, 2015



## ZADANÍ SAMOSTATNÉ PRÁCE

<b>Student:</b>	Samuel Tvarožek
<b>Studijní odbor:</b>	Všeobecné lékařství
<b>Vedoucí práce:</b>	prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
<b>Název práce:</b>	<b>Malárie</b>
<b>Cíl práce:</b>	Přehledová práce na zadané téma
<b>Rozsah práce:</b>	25 – 30 normostran

### **Anotácia samostatnej práce:**

Cieľom práce je priniesť aktuálny prehľad na tému malária. Malária je závažné parazitárne ochorenie spôsobené niektorými druhmi rodu *Plasmodium*. V prípade nedostatočnej terapie môže mať až fatálne následky. Práca je rozdelená do troch hlavných kapitol: história, etiológia a klinické aspekty ochorenia. Kapitoly sa zaoberajú všetkými aspektami ochorenia, vrátane príčiny vzniku ochorenia, patogenézy, terapie či prevencie.

### **Annotation**

The purpose of the thesis is to bring up-to-date summarization about malaria. Malaria is serious parasitic disease caused by some species of *Plasmodium* genus. In case of inadequate therapy malaria could be fatal. The thesis is divided into three main chapters: history, aetiology and clinical aspect of the disease. Chapters deal with all aspects of the malaria, including cause, pathogenesis, therapy and prevention.

**Kľúčové slová:** malária, *Plasmodium*, *Anopheles*, epidemiológia, liečba, prevencia, profylaxia, diagnostika, horúčka

**Key words:** malaria, *Plasmodium*, *Anopheles*, epidemiology, treatment, prevention, prophylaxis, diagnosis, fever

# OBSAH

ÚVOD .....	1
<b>1. HISTÓRIA .....</b>	<b>2</b>
<b>2. ETIOLÓGIA .....</b>	<b>4</b>
2.1 PŮVODCOVIA .....	4
2.1.1 <i>Plasmodium vivax</i> (Malárievec trojdňový) .....	4
2.1.2 <i>Plasmodium falciparum</i> (Malárievec tropický) .....	5
2.1.3 <i>Plasmodium malariae</i> (Malárievec štvordňový) .....	5
2.1.4 <i>Plasmodium ovale</i> .....	5
2.1.5 <i>Plasmodium knowlesi</i> .....	6
2.2 ŽIVOTNÝ CYKLUS MALÁRIOVCA .....	7
2.2.1 Asexuálny cyklus .....	7
2.2.2 Sexuálny cyklus .....	11
2.3 PRENÁŠAČI .....	12
2.3.1 Morfológia komára .....	12
2.3.2 Špecifika komára rodu <i>Anopheles</i> .....	13
2.4 PATOGENÉZA OCHORENIA .....	15
2.4.1 Anémia .....	15
2.4.2 Porucha cirkulácie .....	16
2.4.3 Hemozoín a hepatosplenomegália .....	16
2.4.4 Trombocytopenia .....	17
2.4.5 Poškodenie obličiek .....	17
2.4.6 Cerebrálna malária .....	17
2.4.7 Špecifika patogenézy u tehotných žien .....	18
<b>3. KLINICKÉ ASPEKTY OCHORENIA .....</b>	<b>19</b>
3.1 EPIDEMIOLOGIA .....	19
3.1.1 Geografické rozloženie .....	19
3.2 KLINICKÝ OBRAZ .....	22
3.2.1 Klinická charakteristika druhov malárie .....	23
3.2.1.1 Malaria tertiana, Malaria ovale .....	23
3.2.1.2 Malaria quartana .....	24
3.2.1.3 Malaria tropica .....	24
3.3 DIAGNOSTIKA .....	26
3.3.1 Mikroskopické vyšetrenie .....	26
3.3.2 Iné diagnostické metódy .....	27
3.4 TERAPIA .....	28

3.4.1 Antimalariká účinné proti krvným schizontom.....	28
3.4.1.1 Deriváty 4-aminochinolínu .....	28
3.4.1.2 Antagonisti kyseliny listovej.....	29
3.4.1.3 Chinín a podobné látky .....	29
3.4.1.4 Antibiotiká .....	30
3.4.1.5 Látky odvodené od artemisinínu .....	30
3.4.1.6 Aminoalkoholy.....	30
3.4.2 Antimalariká účinné proti hypnozoitom .....	31
3.4.3 Antimalariká účinné proti gametocytom.....	31
3.5 PREVENIA A PROFYLAXIA.....	32
3.5.1 Expozičná profylaxia .....	32
3.5.1.1 Eliminácia zdrojov prenášačov.....	32
3.5.1.2 Ochrana pred dospelými komármi .....	33
3.5.2 Chemoprofylaxia.....	36
3.5.3 Vakcinácia.....	36
<b>ZÁVER .....</b>	<b>37</b>
<b>ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY.....</b>	<b>38</b>
KNIŽNÉ ZDROJE .....	38
ELEKTRONICKÉ ČLÁNKY .....	38
WEBOVÉ STRÁNKY .....	40
OBRÁZKY, TABUĽKY, PRÍLOHY .....	42
<b>PRÍLOHY .....</b>	<b>45</b>
PRÍLOHA 1: ÚPLNÝ ZOZNAM KRAJÍN POSTIHNUTÝCH MALÁRIOU V ROKU 2013 .....	45
PRÍLOHA 2: PREHĽAD LIEČBY MALÁRIE .....	46
PRÍLOHA 3: CHEMOPROFYLAKTIKÁ.....	47

# ÚVOD

Malária je jednou z najrozšírenejších infekčných chorôb. Každoročne sa týmto ochorením nakazí približne 200 miliónov ľudí a až pol milióna z nich tejto chorobe podľahne. Malária je spôsobená jedným z piatich druhov parazita rodu *Plasmodium*, ktorým sa môže človek nakaziť po uštipnutí komárom rodu *Anopheles*. Najväčší výskyt malárie je v oblastiach Afriky a Juhovýchodnej Ázie, kde vládne značná chudoba. Malária je ochorenie liečiteľné, no tak ako u iných ochorení, aj tu je dôležitá najmä včasná diagnostika a terapia. Najlepším spôsobom ako počet prípadov malárie redukovať je však dostatočná prevencia.

V jednotlivých kapitolách práce sa venujem postupne všetkým aspektom ochorenia. V úvodnej kapitole je krátka zmienka o histórii, na ktorú nadväzuje kapitola zaoberajúca sa vznikom ochorenia, jeho pôvodcom, prenášačom ako aj samotnou patogenézou jednotlivých patológií spojených s ochorením. Posledná kapitola je následne venovaná diagnostike, terapii a nakoniec aj prevencii voči ochoreniu. V práci som sa snažil predložiť čo najaktuálnejšie poznatky o ochorení. Zámerne som sa však nezmienil o ochorení na území Českej republiky, nakoľko práca má byť podaná ako prehľadová a v danom rozsahu nebolo možné venovať sa podrobne aj tejto téme.

# 1. HISTÓRIA

Je pravdepodobné, že malária postihovala už prehistorického človeka. Pôvodcovia ochorenia pochádzajú z pravekej Afriky, pričom k rozšíreniu tohto ochorenia došlo v súvislosti s rozvojom poľnohospodárskej činnosti neolitického človeka. K rozšíreniu na ostatné kontinenty došlo asi pre 6000 rokmi, kedy nastalo oteplenie v Stredomorskej oblasti, na Balkáne a na Strednom a Blízkom východe. Postupne sa malária šírila do Mezopotámie, Indie a Číny.<sup>1</sup> Prvé zmienky o ochorení so symptómami zhodnými so symptómami malárie sa objavujú práve v starovekej Číne, a to okolo roku 2700 p.n.l. v Nei Ching-kánone medicíny. Neskoršie zmienky môžeme nájsť na hlinených tabuliach z Mezopotámie z roku 2000 p.n.l. či na Egyptských papyrusoch z roku 1570 p.n.l.. Tiež starovekí Gréci na ako Homer, Empedocles či Hippocrates si boli vedomí zlého zdravotného stavu, malarickej horúčky a zväčšenej sleziny u ľudí žijúcich v oblastiach močarísk. Vyše 2500 rokov bol považovaný za príčinu malárie stúpajúci opar z trvalých močarísk. Predpokladá sa preto, že názov malária pochádza z talianskeho slova *mal aria*, ktoré znamená skazený vzduch.<sup>2</sup>

V Číne okolo roku 2000 p.n.l. bola používaná rastlina *Artemisia annua* ako liečivo pri malarickej horúčke.<sup>3</sup> Aktívna zložka rastliny *Artemisia annua* bola izolovaná čínskymi vedcami v roku 1971. Deriváty tohto extraktu, ktoré sa nazývajú artemisiníny, sú dnes používané ako veľmi efektívne antimalariká a to hlavne v kombinácii s inými liekmi.<sup>4</sup>

Skutočnú príčinu malárie bolo možné objasniť až po niekoľkých významných objavoch. Zásadný bol objav baktérií Antonim van Leeuwenhoekom v roku 1676, a teória mikrobiálnej príčiny infekčných ochorení formulovaná Luisom Pasteurom a Robertom Kochom v roku 1878-1879. Samotného pôvodcu malárie spolu s pôvodcom spavej choroby objavil Charles Louis Aphonse Laveran v roku 1880. Pôvodne pôvodcu malárie pomenoval ako *Oscillaria malariae*, neskôr bol však premenovaný na *Plasmodium*.<sup>5</sup>

---

<sup>1</sup> JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357.

<sup>2</sup> COX, EG Francis. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors.

<sup>3</sup> JÍRA, *op.cit.*

<sup>4</sup> CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION,. Malaria: The History of Malaria, an Ancient Disease.

<sup>5</sup> COX, *op. cit.*

V rokoch 1886 až 1892 sa venoval štúdiu malárie aj taliansky lekár a vedec Camillo Golgi, ktorý objasnil cyklus plazmódia v červených krvinkách a časovú súslednosť medzi vracajúcimi sa horúčkami a uvoľnením parazita do krvi.<sup>6</sup> Prenášača malárie ako aj jej prenos prvý popísal Ronald Ross v roku 1897 u malárie vtákov, a následne jeho kolega taliansky vedec Giovanni Battista Grassi popísal prenos malárie u ľudí.<sup>7</sup>

---

<sup>6</sup> BENTIVOGLIO, Marina. *Life and Discoveries of Camillo Golgi*.

<sup>7</sup> CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION,. *Malaria: The History of Malaria, an Ancient Disease*.

## 2. ETIOLÓGIA

### 2.1 Pôvodcovia

Existuje viac ako 150 druhov plazmódií, avšak človek sa môže stať hostiteľom len pre päť z nich.

#### 2.1.1 *Plasmodium vivax* (Malárievec trojdňový)

Tento druh sa vyskytuje takmer v každej oblasti postihnutej maláriou. Je to najčastejší pôvodca malárie na svete. Spôsobuje až 43 % prípadov malárie na svete. Má tiež najväčší geografický záber. V minulosti sa tento druh vyskytoval aj v Českej republike, konkrétne v povodí riek Labe, Vltava, Berounka, Jizera, Dyje a tiež v blízkosti juhočeských rybníkov. Výskyt bol zaznamenaný aj na území Prahy.<sup>8</sup> Infekcia má však miernejší priebeh a zvyčajne neohrozuje človeka na živote. *P. vivax* nepostihuje Západných Afričanov pretože ich erytrocyty neexprimujú Duffyho antigén na svojom povrchu. Majú teda Duffy-negatív fenotyp a sú voči *P. vivax* rezistentní. Tento antigén je nutný aby mohlo *P. vivax* vstúpiť do erytrocytu.<sup>9</sup> Inkubačná doba je v rozmedzí 10 až 17 dní. Periodicita záchvatov je približne 48 hodín. Inkubačná doba môže byť predĺžená až na mesiace či roky vďaka schopnosti tvoriť hypnozoity v pečňových bunkách. Jedná sa tzv. dormantnú fázu, na ktorú imunitný systém nereaguje a tak býva bezpríznaková. S určitou latenciou sa po impulze hypnozoit „prebudí“ a vzniká klinická fáza ochorenia.

Infekcia je zvyčajne charakteristická prítomnosťou viac ako jedného vývojového štádia v periférnej krvi. Parazit napadá mladé erytrocyty, u ktorých sa následne objavujú tzv. Schüffnerove bodky.

Trofozoity sa postupne svojim dospievaním menia z veľkých prstencových na ovoidné formy a pri ich vývoji sa zvyšuje aj počet a veľkosť Schüffnerových bodiek v erythrocyte. Červené krvinky obsahujúce schizonty sú ešte väčšie, pričom schizont obsahuje 12–24 merozoitov.<sup>10</sup>

---

<sup>8</sup> VOLF, Petr a Petr HORÁK. *Paraziti a jejich biologie*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2007, s. 107-112.

<sup>9</sup> DEAN, L. Blood Groups and Red Cell Antigens: Chapter 9, The Duffy blood group.

<sup>10</sup> ARCARI, M. Malaria.



### **2.1.2 *Plasmodium falciparum* (Malárievec tropický)**

*Plasmodium falciparum* je pôvodca malárie vyskytujúci sa v tropických a subtropických oblastiach a je najvýznamnejším pôvodcom malárie, nakoľko spôsobuje najčastejšie smrť nakazeného človeka.<sup>11</sup> Má najkratšiu dobu inkubácie v rozmedzí 8–11 dní a jedná sa o najvirulentnejší druh. Záchvaty sa objavujú v intervaloch 36–48 hodín. V periférnej krvi postihnutých jedincov je možné pozorovať zvyčajne len trofozoity a gametocyty. Schizonty je možné nájsť v kostnej dreni a vnútorných orgánoch. Červené krvinky napadnuté trofozoitmi *P. falciparum* nie sú zväčšené, môžu mať však výrastky. Erytrocyty môže tiež obsahovať nepravidelné cytoplazmatické častice tzv. Maurerove bodky (granule). Typické usporiadanie cytoplazmy mladého trofozoitu je prstencová formácia. Gametocyty sa objavujú v periférnej krvi po 8–11 dňoch. Schizonty sa len ojedinele vyskytujú v periférnej krvi a ich prítomnosť značí potenciálne závažnú parazitémiu. Obsahujú od 8 do 36 merozoitov a veľké množstvo hnedého pigmentu hemozoínu.<sup>12</sup>

### **2.1.3 *Plasmodium malariae* (Malárievec štvordňový)**

Najčastejšie sa vyskytuje v subtropickom a miernom pásme spolu s *P. falciparum* a *P. vivax*. Jedná sa o menej častý druh, ktorý spôsobuje asi 7 % všetkých prípadov malárie na svete. *P. malariae* je schopné dlhodobo prežívať v krvnom obehú infikovaného pacienta, a vyvolať tak opakovaný záchvat.<sup>13</sup> Inkubačná doba je 18 až 40 dní a periodicita 72 hodín. *P. malariae* napadá najčastejšie malé a zrelé erytrocyty, ktoré môžu ojedinele obsahovať tzv. Ziemannove bodky. Parazitémia je obyčajne nízka. Schizonty obsahujú 6–12 veľkých merozoitov a čierny centrálny pigment.<sup>14</sup>

### **2.1.4 *Plasmodium ovale***

Najviac rozšírené je *P. ovale* v tropickej Afrike a to hlavne na západnom pobreží. Bolo zaznamenaných aj niekoľko prípadov výskytu v južnej Afrike a Ázii. Obecne sa však jedná o druh s veľmi nízkym výskytom. Inkubačná doba je 10 až 17 dní, periodicita 48 hodín. Podobne ako u *P. vivax* môže byť inkubačná doba predĺžená až na mesiace či roky vďaka možnosti formovať hypnozoity.

---

<sup>11</sup> VOLF, Petr a Petr HORÁK. *Paraziti a jejich biologie*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2007, s. 107-112.

<sup>12</sup> ARCARI, M. *Malaria*.

<sup>13</sup> VOLF, *op. cit.*

<sup>14</sup> ARCARI, *op. cit.*

*P. ovale* najčastejšie napadá veľké erythrocyty na ktorých sa objavujú tzv. Jamesove bodky, ktoré sú podobné Schüffnerovým bodkám, avšak sú mierne väčšie a tmavšie. Na základe morfológie je takmer nemožné rozpoznať *P. vivax* od *P. ovale*, liečba je ale u oboch zhodná. Schizonty obsahujú 6–12 merozoitov.<sup>15</sup>

	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. knowlesi</i>
<b>Označenie malárie</b>	terciána	terciána ovale	kvartána	tropika	—
<b>Inkubačná doba</b>	10–17 dní (až rok)	10–17 dní (až rok)	18–40 dní	8–11 dní	9–12 dní
<b>Intervaly záchvatov (h)</b>	48	48	72	36–48	24
<b>Prodromy</b>	chrípkové príznaky				
<b>výskyt</b>	trópy, subtrópy, niektoré oblasti mierneho pásma	západná Afrika, východná Indonézia, Filipíny	oblasti trópov a subtrópov, hlavne Afrika	trópy, Subsaharská Afrika, Južovýchodná Ázia, Amazónia, Juhozápadné Tichomorje	Južovýchodná Ázia, Indonézia
<b>Dĺžka asexuálneho cyklu (h)</b>	41–47	72	49–50	48	24
<b>Počet merozoitov v schizontoch</b>	3	6–12	6–12	8–36	16
<b>Tvorba hypnozoitov</b>	ÁNO	ÁNO	NIE	NIE	NIE
<b>Bodkovanie na Erythrocyte</b>	Schüffnerove bodky	Jamesove bodky	Ziemannove bodky	Maurerove bodky	NIE
<b>Anémia</b>	++	+	++	++++	+++
<b>rezistencia na antimalariká</b>	niekedy znížená citlivosť k chlorochinu a primachinu	niekedy znížená citlivosť k chlorochinu a primachinu	výnimočne	chlorochinin, často aj iné	nezaznamenaná

**Tab. 1 Rozdiely medzi jednotlivými druhmi plazmódia** (vytvorené autorom)

### 2.1.5 *Plasmodium knowlesi*

Tento druh je najrozšírenejší v zalesnených oblastiach Južovýchodnej Ázie a Indonézie. Hlavným hosťiteľom sú makaky. V roku 1967 sa však zistilo, že z makaka môže byť *P. knowlesi* prenesené na človeka a to po poštípaní komárom rodu *Anopheles*.<sup>16</sup> Tieto prípady sa však považovali za ojedinelé.

<sup>15</sup> ARCARI, M. Malaria.

<sup>16</sup> WHITE, N. J. Plasmodium knowlesi: The Fifth Human Malaria Parasite.

Dnešné štúdie však poukazujú na veľké počty infikovaných osôb v oblasti Bornea, Thajska, Myanmaru, Filipín, Singapuru a Kambodže.<sup>17 18</sup> Inkubačná doba u tohto druhu je v rozmedzí 9 až 12 dní, periodicita je 24 hodín.<sup>19</sup> *P. knowlesi* napáda všetky formy erytrocytov.

Skoré štádia trofozoitov pripomínajú trofozoity *P. falciparum*, avšak zrelé trofozoity, schizonty aj gametocyty sú veľmi podobné *P. malariae*. Je preto ťažké ich morfológicky odlíšiť, schizonty však obsahujú 16 merozoitov v porovnaní s 12-timi u *P. malariae*. Na presnú diagnostiku sa používajú metódy PCR.<sup>20</sup>

## 2.2 Životný cyklus malárie

Plazmódium pri svojom rozmnožovaní prechádza veľmi zaujímavým cyklom. K tomu aby mohol tento cyklus prebehnúť potrebuje dvoch hostiteľov. Jedným je človek, v ktorom prebieha **asexuálna** časť cyklu, druhým je samička komára rodu *Anopheles*, ktorá ho na človeka prenáša pri poštípaní. V nej prebieha **sexuálny** cyklus. Samička komára je zároveň definitívnym hostiteľom plazmódia.

### 2.2.1 Asexuálny cyklus

Cyklus začína potom, čo sa samička komára začne kŕmiť ľudskou krvou. **Sporozoity**, ktoré sú obsiahnuté v slinách komára, sa dostávajú do ľudskej krvi. Pri jednom uštipnutí sa do krvi dostane asi 10% všetkých sporozoitov, ktoré sa nachádzajú v komárovi, pričom sporozoity ostávajú v mieste vpichu 10–15 minút po uštipnutí.<sup>21</sup>

Za pomoci cirkulácie krvi sa dostávajú sporozoity približne za 30–60 minút do pečene.<sup>22</sup> Vstup je sprostredkovaný pomocou ko-receptoru na sporozoitoch. Ko-receptor je tvorený Trombospondínovými doménami na cirkumsporozoitovom povrchovom proteíne a na TRAPe (Thrombospondin-Related Adhesive Protein). Trombospondínové domény sa špecificky viažu na heparansulfátové proteoglykany na povrchu hepatocytu.<sup>23</sup>

---

<sup>17</sup> VAN HELLEMOND, Jaap J. Human Plasmodium knowlesi Infection Detected by Rapid Diagnostic Tests for Malaria.

<sup>18</sup> JONGWUTIWES, Somchai. Plasmodium knowlesi Malaria in Humans and Macaques, Thailand.

<sup>19</sup> WORLD HEALTH ORGANISATION,. International travel and health: Malaria.

<sup>20</sup> LEE, Kim-Sung. Morphological features and differential counts of Plasmodium knowlesi parasites in naturally acquired human infections.

<sup>21</sup> JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357.

<sup>22</sup> MALWEST,. Malaria: Plasmodium Life cycle.

<sup>23</sup> QIAGEN,. Life Cycle of Plasmodium falciparum.

Sporozoitly tak môžu pomocou tohto ko-receptoru vstúpiť do pečenej bunky, kde sa začínajú zaguľacovať a deliť, čím vznikajú **schizonty**.

Táto fáza sa nazýva **exoerytrocytárna schizogónia** a trvá 6–15 dní. Napadnutý hepatocyt je následne zväčšený a jadro je uložené kvôli množstvu schizontov na okraji bunky.<sup>24</sup>

U *P. ovale* a *P. vivax* nachádzame isté špecifikum v rámci ich životného cyklu, a to v podobe tzv. dormantnej (latentnej, spiacej) fázy. Tú tvoria štádia plazmódia nazývané ako **hypnozoity**. Hypnozoity môžu zotrvať v hepatocytoch aj niekoľko mesiacov či rokov, pričom nie sú imunitným systémom likvidované. Táto fáza ochorenia je bezpríznaková. Z uvedeného vyplýva, že u pacienta nakazeného *P. vivax* alebo *P. ovale* sa môžu objaviť klinické príznaky aj bez uštipnutia komárov v čase prepuknutia symptómov.<sup>25</sup>

Po exoerytrocytárnej schizogónii dochádza k prasknutiu schizontov a vyplaveniu niekoľkých tisícov **merozoitov** do krvného obehu, kde napadajú erytrocyty. Z jedného sporozoitu tak môže vzniknúť nakoniec až 30 000 merozoitov.<sup>26</sup> Spolu s vyplavením merozoitov do krvi prichádza aj malarický záchvat. Ten sa opakuje s každou novou inváziou merozoitov do krvi. Medzi záchvatmi má pacient pocit plného zdravia, ktorý je daný tým, že sa imunitnému systému podarí zničiť väčšinu merozoitov v krvi.<sup>27</sup>

Po invadovaní erytrocytu podstupujú merozoity **asexuálne** rozmnožovanie. Počas neho sa merozoity vyvíjajú na prstencové formy trofozoitov s centrálnou vakuolou. Jedná sa o nezrelé trofozoity.

Prstencové trofozoity sa nakoniec vyvinú v zrelé trofozoity.<sup>28</sup> Trofozoity sa v krvinke živia globínom a hem, ktorý nevedia spracovať premieňajú na malarický pigment tzv. hemozoin.<sup>29</sup> Trofozoity sa následne vyvíjajú na schizonty. Tie sú podobne ako v pečenej bunke aj v erythrocyte plné merozoitov. Po naplnení červenej krvinky schizontami táto praská a merozoity sa tak dostávajú opäť do krvného riečiska. Tam sú síce čiastočne ničené imunitným systémom, ale časť ich napadá ďalšie erythrocyty.

---

<sup>24</sup> CRITCHLOW, Alaina. Malaria Vaccine: Plasmodium Life Cycle.

<sup>25</sup> VOTAVA, Miroslav. *Lékařská mikrobiologie speciální*. 1. vyd. Brno: Neptun, 2003, s. 393-397.

<sup>26</sup> QIAGEN,. Life Cycle of Plasmodium falciparum.

<sup>27</sup> VOTAVA, *op. cit.*

<sup>28</sup> JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357.

<sup>29</sup> MALWEST, Malaria: Plasmodium Life cycle.

Táto časť cyklu sa označuje ako **erythrocytárna schizogónia**. Na rozdiel od exoerythrocytarnej, ktorá prebehne len raz, sa erythrocytárna fáza niekoľko-krát opakuje, zároveň pri každom vyplavení merozoitov dochádza k malarickému záchvatu. Frekvencia týchto záchvatov závisí na druhu plazmódia.<sup>30</sup>

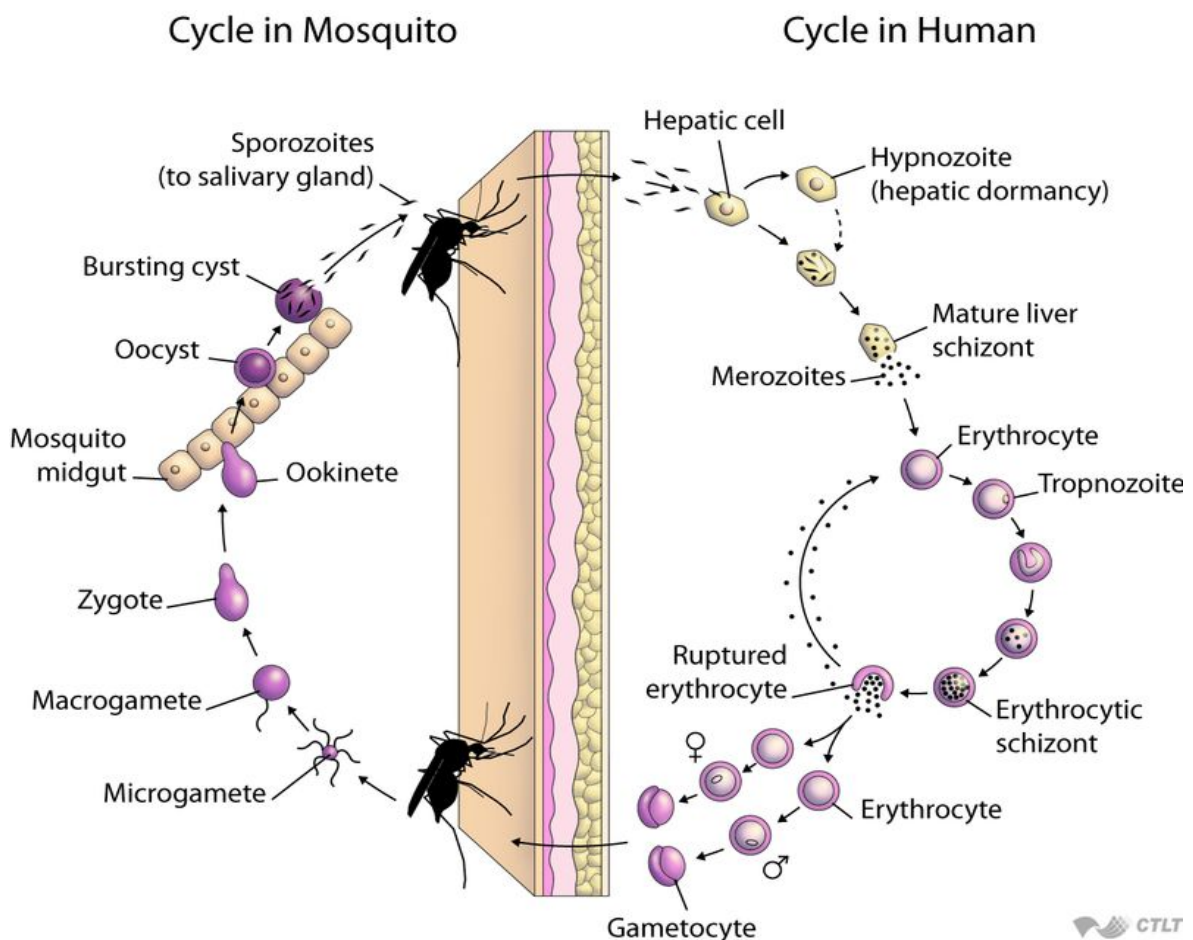
	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>
Ring stage				
Trophozoite				
Schizont				
Segmenter				
Gametocytes				
Key features	<ul style="list-style-type: none"> <li>enlarged erythrocyte</li> <li>Schüffner's dots</li> <li>ameboid trophozoite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>similar to <i>P. vivax</i></li> <li>compact trophozoite</li> <li>fewer merozoites in schizont</li> <li>elongated erythrocyte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>compact parasite</li> <li>merozoites in rosette</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>numerous rings</li> <li>smaller rings</li> <li>no trophozoites or schizonts</li> <li>crescent-shaped gametocytes</li> </ul>

**Obr. 1 Morfológia jednotlivých štádií u druhov plazmódia**

Zdroj: WISER, Mark F. *Protozoa and human disease*. New York: Garland Science, 2011, s. 191.

<sup>30</sup> VOTAVA, Miroslav. *Lékařská mikrobiologie speciální*. 1. vyd. Brno: Neptun, 2003, s. 393-397.

Po niekoľkých erytrocytárnych cykloch niektoré merozoity, potom čo napadnú erytrocyt, zastavujú svoj bunecný cyklus a miesto schizontov sa menia na gametocyty. Faktory zapríčiňujúce vývoj gametocytov sú neznáme. **Gametocyty** sa rozdeľujú na samčie bunky mikrogametocyty, a samičie makrogametocyty. Jedná sa o sexuálne štádium parazita, ktoré sa nie je schopné rozmnožovať v človeku. Pre človeka sú gametocyty nepatogénne, nakoľko ostávajú celý čas vo vnútri červenej krvinky a nedochádza tak k jej rozpadu.<sup>31</sup> Gametocyty kolujú v krvi človeka a môže byť v prípade uštipnutia nasaté samičkou komára rodu *Anopheles* spolu s krvou. Pokiaľ sa tak nestane, tak po určitom čase gametocyty degradujú.



**Obr. 2 Životný cyklus plazmódia**

Zdroj: Life cycle of the malaria parasite" from Epidemiology of Infectious Diseases. Dostupné z: <http://ocw.jhsph.edu/index.cfm/go/imageLib:il.viewImageDetails/resourceID/438DCC50-FFE9-0B64-8515BF619797AA48/browseTopic/Malaria/topicID/16/>.

<sup>31</sup> MALWEST, Malaria: Plasmodium Life cycle.

### 2.2.2 Sexuálny cyklus

Potom čo samička komára nasaje infikovanú krv človeka dochádza k jej stráveniu. Asexuálne formy sa strávia s ostatným obsahom čreva komára, avšak sexuálne formy-gametocyty sa ďalej sexuálne rozmnožujú. Pokiaľ komár uštipne človeka vo fáze, kedy sa v jeho krvi nevyskytujú gametocyty, nemôže v komárovi dôjsť k rozmnoženiu parazita a teda ani k prenosu infekcie.<sup>32</sup> V prípade sexuálnych foriem dochádza v čreve komára ku gametogéze. Makrogametocyty sa redukčným delením menia na **makrogaméty**. Mikrogametocyty zrejú tzv. exflageláciou<sup>33</sup> a vznikajú **mikrogaméty**.

Čas potrebný na tvorbu gamét je špecifický pre každý druh plazmódia. U *P. vivax* a *P. ovale* trvá 3–4 dni, u *P. malariae* 6–8 dní, a u *P. falciparum* 8–10 dní. Následne dochádza k splynutiu, kedy z makrogamety a z mikrogamety vzniká nepohyblivá **zygota**. Zygota sa mení za 18–24 hodín na červovitú **ookinetu**, ktorá preniká do steny komárieho mezenteronu. Na vonkajšom povrchu mezenteronu z nej po čase vzniká guľovitá **oocysta**, v ktorej vnútri sa vytvárajú **sporozoity**. Je zaujímavé, že z niekoľkých tisícok gametocytov sa vytvorí len 50–100 ookinet. Z nich potom len niektoré vytvoria oocystu. Práve vďaka tejto nízkej infekčnej záťaži komára nie je obmedzená jeho vektorová kapacita. Po prasknutí oocysty sa vyplavia sporozoity do hemolymfy, ktorou putujú po tele komára. Touto cestou sa dostanú aj do slinných žliaz komára, vďaka čomu sa môžu pri ďalšom uštipnutí človeka infikovaným komárom dostať do jeho krvi. Tým sa celý cyklus uzatvára. Sexuálna reprodukcia trvá 8–15 dní.<sup>34</sup>



**Obr. 3** *Anopheles gambiae*

Zdroj: O'BROCHTA, David. Densovirus Delivery of DNA to *Anopheles gambiae*. Dostupné z: <http://igtrcn.org/densovirus-delivery-of-dna-to-anopheles-gambiae/>

<sup>32</sup> MALWEST, . Malaria: Plasmodium Life cycle.

<sup>33</sup> VOTAVA, Miroslav. *Lékařská mikrobiologie speciální*. 1. vyd. Brno: Neptun, 2003, s. 393-397.

<sup>34</sup> JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357.

## 2.3 Prenášači

Vektorom, ktorý je zodpovedný za prenos malárie u človeka je komár z rodu *Anopheles*. Taxonomicky sa rod *Anopheles* radí do podčel'ade Anophelinae, čel'ade Culicidae (komárovití), ktorá je súčasťou podradu Nematocera (dlhonohí) radu Diptera (dvojkrídli). Rad Diptera je súčasťou triedy Insecta (hmyz).

Čel'ad' Culicidae, teda komárovití, je celosvetovo rozšírená, pričom zahŕňa viac ako 3 200 druhov komárov. Komáre napadajú rôzne druhy hostiteľov, najmä stavovcov. U krvsajúcich druhov podradu Nematocera parazitujú len samičky. Okrem nepríjemného satia krvi je však oveľa nebezpečnejšia ich schopnosť prenášať rôzne druhy infekčných ochorení, počínajúc od vírusových a končiac parazitárnymi. Samičky potrebujú krv ako zdroj bielkovín na tvorbu vajíčok. Vývoj vajíčok je na nasatí krvi závislý, zväčša však postačuje jediné nasatie aby bol vývoj možný. Táto závislosť sa označuje ako **gonotrofická konkordancia**.<sup>35</sup> Samci aj samice ako zdroj energie využívajú cukrové šťavy a kvetový nektár. Samci vzhľadom k tomu, že neznášajú vajíčka však krv nesajú.

### 2.3.1 Morfológia komára

Komár má štíhle 3–6 mm dlhé telo, ktoré je zložené z hlavy (caput), hrudi (thorax) a zadočku (abdomen). Na hlave sa nachádzajú zložené oči (oculi compositi), **tykadlá** (antennae), medzi ktorými sa nachádza pár čel'ustných **makadiel** (palpi maxillares). Bodavo-cicavý ústny ústroj tvorí dlhý **sosák** (proboscis) zložený z párovej mandibuly a maxilly. Spodný pysk (labium) tvorí žliabok zakončený úzkymi pyskovými makadlami (palpi labiales). Horný pysk (labrum) vytvára trubičku a je lokalizovaný vo vnútri spodného pysku.

Na hrudi sa nachádzajú dýchacie prieduchy (stigmata) a sú k nej pripojené 3 páry nôh. Na zadnú stranu hrudi je pripojený jeden pár krídiel a jeden pár kyvadielok (halterov), ktoré predstavujú redukovaný druhý pár krídiel. Zadoček je zložený z desiatich článkov a posledné dva z článkov (terminalia) sú u samca premenené na páriace ústrojenstvo (hypopygium).

Pri vývoji komár prechádza úplnou premenou - **holometamorfózou**. Tá zahŕňa štádium vajíčka, larvy, kukly a dospelca - **imága**. Larvy a kukly sa vyvíjajú vo vodnom prostredí.<sup>36</sup>



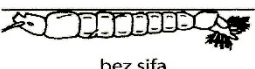
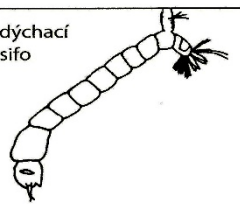
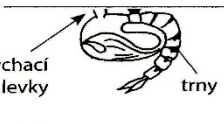
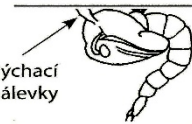




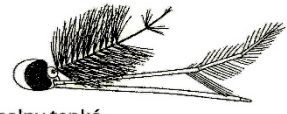
<sup>35</sup> VOLF, Petr a Petr HORÁK. *Paraziti a jejich biologie*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2007, s. 107-112.

<sup>36</sup> JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357.



### 2.3.2 Špecifiká komára rodu *Anopheles*

Samičky komárov podčel'ade Anophelinae majú dlhé makadlá dosahujúce dĺžky ich sosáku. U samcov sú naviac na konci kyjovito rozšírené. Na zadočku sa nenachádzajú šupiny ale len chĺpky, na rozdiel od podčel'ade Culicinae. Behom satia majú samičky anofelov tzv. „áčkový“ postoj, kedy majú hlavu šikmo sklonenú dole a zadoček je vystrčený nahor. Pritom je hlava, hrud' aj zadoček v jednej priamke smerujúcej dole ku koži ich obete. Odlišné sú ja larvy, kedy sa v porovnaní s podčel'ed'ou Culicinae odlišne utvára ôsmy zadočkový článok. Larva je tak nútená behom vývoja vo vode ležať vodorovne s hladinou aby mohla dýchať. Chýba im totiž tzv. sifo. Vajíčka sú charakteristické tvarom pripomínajúcim loďku s postrannými plávacími lištami a vzduchom naplnenými plávacími komôrkami.<sup>37</sup>

	Anophelinae	Culicinae
Vejce	<p><b>Anopheles</b></p>  <p>plovák samostatne na hladině</p>	<p><b>Aedes Culex</b></p>  <p>bez plováků bez plováků vory na hladině</p>
Larvy	 <p>bez sifa</p>	 <p>dýchací sifo</p>
Kukly	 <p>dýchací nálevky trny</p>	 <p>dýchací nálevky</p>
Dospělci	<p>poloha při odpočinku (s výjimkou sání a hibernace)</p> 	
Samice	 <p>palpy dlouhé</p>	 <p>palpy krátké</p>
Samci	 <p>palpy kyjovité</p>	 <p>palpy tenké</p>

**Obr. 4 Rozdiely medzi jednotlivými štádiami podčel'ad *Anophelinae* a *Culicinae***

Zdroj: VOLF, Petr a Petr HORÁK. *Paraziti a jejich biologie*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2007, s. 285.

<sup>37</sup> VOLF, Petr a Petr HORÁK. *Paraziti a jejich biologie*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2007, s. 282-286.

Samice vyhľadávajú svoju obeť pomocou rôznych podnetov ako je farba, svetlo, vlhkosť, zápach či teplota. Satie krvi vykonáva samica približne každé dva až tri dni a to zväčša v noci. Niektoré druhy sajú od súmraku do polnoci, iné zavčas ráno. Samotné satie prebieha tak, že samica preskúma vhodné miesto makadlami. Následne vbodne svoje sacie ústrojenstvo do kože, pričom sa labium prehne a krv v množstve 1,3–3,0 µl je nasávaná pomocou faryngeálnej pumpy. Nasávanie je vykonávané buď priamo z arteriol či venúl, kedy sa jedná o tzv. **solenofagi**, alebo z mikrohemoragií vzniknutých pri prasknutí cievnej steny, tzv. **telmofagia**. Po ukončení nasávania odpočíva samica komára mimo svojej obeť na okolitých objektoch. Ak došlo k prerušeniu satia, samica sa opätovne vracia satie dokončiť prípadne si vyhľadá novú obeť pokiaľ nedôjde k vysatiu dostatočného množstva krvi potrebného na vývoj vajíčok. Pri jednom znesení samička nakladie 100–200 vajíčok a to na vodnú hladinu. Vývoj z vajíčka po imágo trvá 12–16 dní, život samotnej samice komára trvá priemerne 2–3 týždne.<sup>38</sup>

Medzi najvýznamnejších prenášačov malárie patrí druh *Anopheles stephensi* vyskytujúci sa v tropickej časti Ázie a druhy *A. gambiae* (viď. Obr. 2, str. 15) vyskytujúce sa tropickej Afrike. V niektorých miestach mierneho pásma Ázie ale i Európy sa ako prenášač vyskytuje komplex druhov *Anopheles maculipennis*. Na území Českej republiky sa z tohto komplexu vyskytujú *A. massae*, *A. labranchiae*, *A. aptroparvus*. Tieto druhy však napádajú hlavne hospodárske zvieratá, a len ojedinele napádajú človeka. Dospelé samice prezimujú v pivniciach či jaskyniach.<sup>39</sup>

Na výskyte komára v postihnutých oblastiach sa nemalou mierou podieľajú aj environmentálne faktory, a to hlavne meteorologické, chemické či fyzikálne. Významné sú hlavne v larválnom štádiu. Larvy majú totiž rôzne požiadavky na zloženie vody či jej charakter. Tieto požiadavky sa však líšia aj medzi jednotlivými druhmi rodu *Anopheles*. Jedná sa o rozličné nároky na salinitu, znečistenie či okysličenie vody, na jej charakter v zmysle stojatá, alebo tečúca a podobne.<sup>40</sup>

---

<sup>38</sup> JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357.

<sup>39</sup> VOLF, Petr a Petr HORÁK. *Paraziti a jejich biologie*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2007, s. 282-286.

<sup>40</sup> JÍRA, *op. cit.*

## 2.4 Patogenéza ochorenia

Samotná patofyziológia a vývoj ochorenia sú závislé nielen na prítomnosti parazita v krvi človeka, ale najmä na ich vzájomnej interakcii.

Konkrétne sporozoitov ani gametocytov nevyvolávajú žiadnu celkovú reakciu organizmu hostiteľa. Odpoveď postihnutého jedinca na ich prítomnosť má len lokálne rozmery v podobe leukocytárnej a fagocytárnej reakcie.

Zásadné pre patológiu malárie sú však krvné formy plazmódia. Tie spôsobujú klinické prejavy ochorenia vo forme malarických záchvatov. Záchvaty sa spúšťajú na základe synchronizovaného rozpadu veľkého počtu erytrocytov pri erytrocytárnej schizogónii. Pri rozpade červených krviniek sa objavujú v krvi pyrogénne látky, ktoré ovplyvňujú termoregulačné centrum, ďalej hemozín a tiež ďalšie štruktúry, ktoré sa takto dostávajú z krvinky von. Počas záchvatu dochádza najskôr k periférnej vazokonstrikcii pri ktorej sa objavuje u infikovaného pacienta **zimnica**, tá je následne vystriedaná **horúčkovým stavom** sprevádzaným periférnou vazodilatáciou.<sup>41</sup>

### 2.4.1 Anémia

Rozpad erytrocytov vedie samozrejme aj k zníženiu ich celkového počtu, čo má za následok vznik anémie. Anémia ako jeden z prejavov ochorenia sa vyskytuje u všetkých druhov plazmódia avšak v rôznom rozsahu (viď. Tab. 1 na str. 10). Na anémiu telo postihnutého jedinca reaguje zvýšenou tvorbou erytropoetínu, nanešťastie odpoveď erytrocytárných progenitorných buniek je neadekvátne tomuto podnetu a to najmä u chronickej malárie.<sup>42</sup> Nedostatok zdravých erytrocytov v krvi sa tak nestíha adekvátne dopĺňať novými čo vedie u pacienta k anemickej hypoxii. Určité geneticky podmienené zmeny na erythrocyte však vedú k rezistencii na plazmódiá. Rezistenciu voči prieniku do plazmódia majú erythrocyty s abnormalitami cytoskeletu ako je ovalocytóza či elipsocytóza. *P. vivax* nepostihuje ľudí, ktorých erythrocyty neexprimujú Duffyho antigén na svojom povrchu. Tento antigén je nutný aby mohlo *P. vivax* vstúpiť do erythrocytu. Vývoj *P. falciparum* nemôže prebiehať normálne u ľudí, ktorí majú erythrocyty s určitými hemoglobínopatiami ako je kosáčikovitá anémia, talasémia či rôzne enzymopatie.<sup>43</sup>

---

<sup>41</sup> JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357.

<sup>42</sup> AUTINO, Beatrice. *Pathogenesis of Malaria in Tissues and Blood*.

<sup>43</sup> JÍRA, *op. cit.*

### 2.4.2 Porucha cirkulácie

Je spôsobená faktormi ako sú zníženie krvného tlaku, obštrukcia ciev poškodenými erytrocytami a zvýšenie viskozity krvi. Obštrukcia sa vyskytuje hlavne u arteriol, kapilár a postkapilárnych venúl a to vďaka zníženej schopnosti erytrocytov deformovať sa a ich zvýšenej adhézii na endotel. Vďaka tomu je zvýšená aj viskozita krvi. Vlastnosťou infikovaných erytrocytov je ich schopnosť tvorby tzv. **roziet**. Tento proces sa označuje ako **rosetting** a je vyvolaný adhéziou dvoch alebo viacerých neinfikovaných červených krviniek k parazitom infikovanému erytrocytu. Rozety sa vyskytujú u všetkých druhov plazmódií a sú jednou z príčin mikrovaskulárnej obštrukcie v mozgu. Ich výskyt je častejší u detí.<sup>44</sup>



**Obr. 5 Rozeta tvorená jedným centrálnym infikovaným erytrocytom a tromi zdravými**

Zdroj: ELKINS, Janice. UT-H Scientists Set for Breakthrough in Malaria Research. Available at: [http://www.tmc.edu/tmcnews/11\\_15\\_97/page\\_02.html](http://www.tmc.edu/tmcnews/11_15_97/page_02.html)



**Obr. 6 Rozeta v svetelnom mikroskope**

Zdroj: GILLEN, Alan. The Genesis of Malaria: The Origin of Mosquitoes and Their Protistan Cargo, Plasmodium falciparum. Available at: <https://answersingenesis.org/biology/disease/the-genesis-of-malariae>

### 2.4.3 Hemozoín a hepatosplenomegália

V dôsledku zvýšenej aktivity monocyto-makrofágového systému (tiež retikulo-endotelový systém RES) sa u malárie objavuje ďalší symptóm, a to zväčšenie pečene a sleziny, teda **hepatosplenomegália**. Tento stav je zapríčinený fagocytózou hemozoínu z rozpadnutých erytrocytov ako aj samotných infikovaných erytrocytov.<sup>45</sup> Takto poškodená slezina má zníženú funkčnosť, čoho dôsledkom je imunosupresia organizmu, ďalej sa poškodená slezina podieľa na hemolýze erytrocytov a ich zvýšenom odstraňovaní z obehu. Hemozoín perzistuje v RES niekoľko rokov po infekcii.

<sup>44</sup> JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357.

<sup>45</sup> WISER, Mark F. *Protozoa and human disease*. New York: Garland Science, 2011, s. 167-196.

#### 2.4.4 Trombocytopénia

Vznik trombocytopénie je dôsledkom niekoľkých faktorov. Jedná sa najmä o deštrukciu krvných doštičiek makrofágmi, splenomegáliu, porušeniu schopnosti koagulácie, zmeny v kostnej dreni. Porušená koagulácia je zapríčinená hlavne zvýšením von Willebrandovho faktoru, ktorý sa zúčastňuje väzby trombocytov medzi sebou pri tvorbe koagula. Jeho zvýšenie vedie k nadbytočnému viazaniu trombocytov a následne k ich zníženiu, teda trombocytopénii. Napriek zníženému počtu trombocytov je krvácanie u postihnutého jedinca ojedinelé.<sup>46</sup>

#### 2.4.5 Poškodenie obličiek

U malárie sa rozlišuje poškodenie obličiek na akútne a chronické. **MARF (malaria acute renal failure)** – akútne zlyhanie obličiek spôsobené maláriou) je najčastejšie asociované s infekciou spôsobenou *P. falciparum* a vyskytuje sa častejšie u neimúnnych dospelých a starších detí. Okrem *P. falciparum* môže byť spôsobené aj *P. vivax*. MARF je zapríčinený komplexom patologických pochodov ako je zníženie volumu, hypoxia, hyperparazitémia a ukladanie zhlukov erytrocytov v obličke.

*P. malariae* spôsobuje iné poškodenie obličiek, a to chronickú a progresívnu **glomerulopatiu**. Tá sa klinicky prejavuje edémom a hypertenziou, proteínúriou a mikrohematúriou. Glomerulopatia je zapríčinená ukladaním depozitov imunokomplexov IgG, IgM, C3 komponenty a malarických antigénov do endotelu glomerulov.<sup>47</sup>

#### 2.4.6 Cerebrálna malária

Cerebrálna (mozgová) malária je spôsobená *P. falciparum* a jej vznik nie je úplne objasnený. Do istej miery v ňom hrajú rolu cytokiny, oxid dusnatý, kyselina chinolónová, a tiež sekvestrácia parazitov v mikrovaskulatúre mozgu.

Z cytokinov má najdôležitejšiu úlohu v patogenéze mozgovej malárie **TNF**, ktorý má protichodné účinky, pretože tie sú závislé na čase. Z počiatku má TNF protektívny charakter, avšak dlhodobo zvýšené hladiny TNF prispievajú ku komplikáciám a zhoršuje tak priebeh mozgovej malárie. Syntéza TNF je zvýšená hlavne v oblastiach sekvestrácie erytrocytov v mikrovaskularizácii mozgu.<sup>48</sup>

---

<sup>46</sup> AUTINO, Beatrice. Pathogenesis of Malaria in Tissues and Blood.

<sup>47</sup> *Ibid.*

<sup>48</sup> IDRO, Richard. Cerebral Malaria: Mechanisms of Brain Injury and Strategies for Improved Neurocognitive Outcome.

**Oxid dusnatý (NO)** má nejednoznačný vplyv v patogenéze malárie. Na jednej strane sa preukázalo, že podporuje tvorbu protizápalových cytokinov a zneškodňuje intracelulárne parazity, na strane druhej NO produkovaný endotelialnými bunkami v mozgových cievach difunduje do tkaniva mozgu, kde interferuje s neurotransmitormi, čo môže zapríčiniť poškodenie mozgu.<sup>49</sup> Poškodenie mozgu môže následne čiastočne viesť až reverzibilnej kóme. **Astrocyty** a **mikroglie** v mozgu môžu byť aktivované **kyselinou chinolónovou**, ktorá je agonistom na NMDA receptore.<sup>50</sup> Kyselina chinolónová je jedným zo zápalových produktov a má toxické účinky. Jej pôsobením dochádza k excitácii astrocytov a mikroglíí, ktorá následne vyvoláva neurologické symptómy.<sup>51</sup>

#### 2.4.7 Špecifická patogenézy u tehotných žien

Malária má u tehotných žien všeobecne ťažší priebeh, ktorý môže končiť spontánnym potratom, narodením mŕtveho dieťaťa, predčasným pôrodom, alebo nízkou pôrodnou váhou dieťaťa.<sup>52</sup> Malária postihujúca placentu sa podieľa na morbidite a mortalite detí v prvom roku ich života. U neimúnnych tehotných žien je zvýšené riziko akútnych komplikácií zahrnujúcich anémiu, hypoglykémiu či edém pľúc, a u ich detí sa tiež častejšie vyskytuje kongenitálna malária. Pozitívom je, že ženy žijúce v endemických oblastiach získavajú po opakovaných infekciách protektívnu imunitu. Doposiaľ ale nie je isté, či materské protilátky chránia dieťa pred silnou parazitémiou a ochorením. Vie sa však, že *P. falciparum* sa množí pomalšie v erythrocytoch s obsahom fetálneho hemoglobínu, no na druhej strane prebieha infekcia spôsobená týmto parazitom v tehotenstve často asymptomaticky.<sup>53</sup>

Recidívy u gravidných žien súvisia s prechodnou imunosupresiou v druhej polovici tehotenstva. Špecifikom malárie v tehotenstve je, že sa plazmódiá akumulujú v intervilózných priestoroch placenty, kde exprimujú variantné povrchové antigény VSA<sub>PAM</sub>, ktoré sa u žien mimo gravidity nevyskytujú. Preukaz práve týchto antigénov indikuje infekciu placenty.<sup>54</sup>

---

<sup>49</sup> JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357.

<sup>50</sup> IDRO, Richard. Cerebral Malaria: Mechanisms of Brain Injury and Strategies for Improved Neurocognitive Outcome.

<sup>51</sup> JÍRA, *op. cit.*

<sup>52</sup> WORLD HEALTH ORGANISATION,. Malaria: Malaria in pregnant women.

<sup>53</sup> JÍRA, *op. cit.*

<sup>54</sup> *Ibid.*

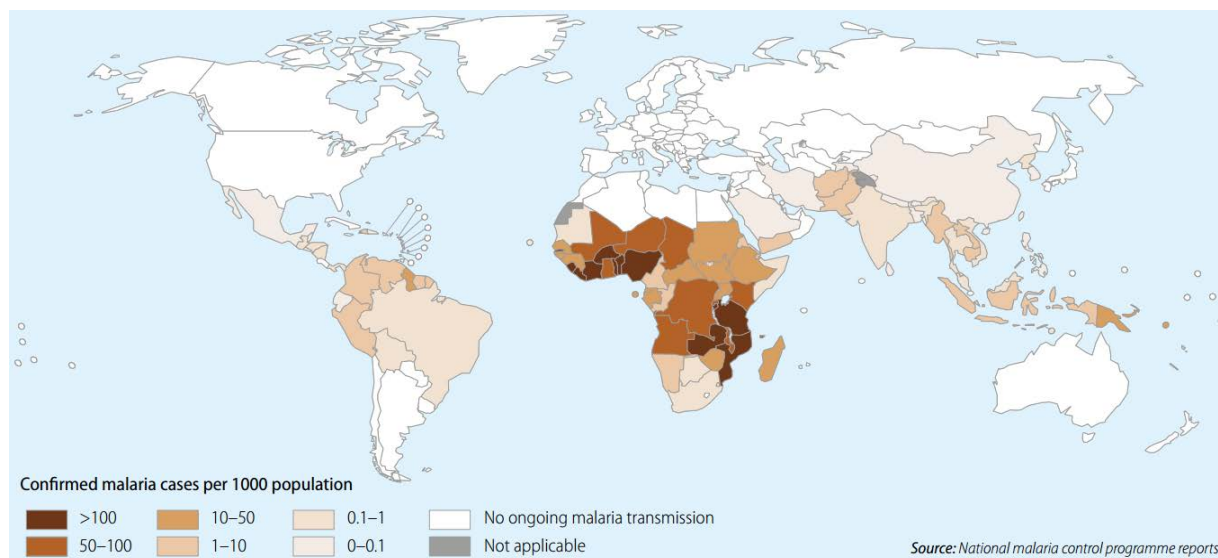
## 3. KLINICKÉ ASPEKTY OCHORENIA

### 3.1 Epidemiológia

Podľa odhadov WHO sa v roku 2013 vyskytlo celosvetovo 198 miliónov prípadov malárie. Z tohto počtu prípadov viedlo ochorenie k 584 000 úmrtiam. Najväčší podiel úmrtí na ochorenie, až 90% všetkých prípadov, bol na Africkom kontinente. Zároveň sa tu vyskytuje aj najvyšší podiel úmrtí detí mladších ako 5 rokov a to až v 78% prípadoch ochorenia maláriou. WHO tiež odhaduje, že celkovo až 3,3 miliardy ľudí v 97 krajinách sveta je ohrozených možnosťou infikovania sa niektorým z pôvodcov malárie, a až 1,2 miliardy ľudí z nich je vo vysokom riziku nákazy maláriou. Za oblasti s vysokým rizikom nákazy sa považujú oblasti kde sa objavuje viac ako jeden prípad malárie na 1000 obyvateľov.<sup>55</sup>

#### 3.1.1 Geografické rozloženie

Malária je jednou z najrozšírenejších infekčných chorôb. Postihnuté oblasti siahajú približne od 45. stupňa severnej šírky po 40. stupeň južnej šírky.<sup>56</sup> V súčasnej dobe (2014) je podľa WHO postihnutých 97 krajín sveta.<sup>57</sup> Úplný zoznam krajín v ktorých sa v súčasnosti malária vyskytuje sa nachádza v Prílohe 1. Ešte v roku 2000 bol však výskyt malárie potvrdený až v 106 krajinách sveta.<sup>58</sup>



**Obr. 7** Krajiny s potvrdeným výskytom malárie (mapka zobrazuje počet prípadov vyskytujúcich sa na 1000 obyvateľov)

Zdroj: WORLD HEALTH ORGANIZATION, . World Malaria Report 2014, s. 2. [online].

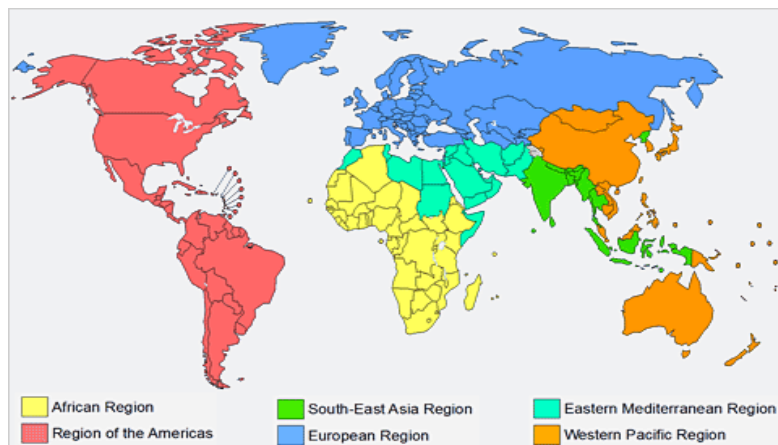
<sup>55</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION, . World Malaria Report 2014 [online].

<sup>56</sup> BENEŠ, Jiří. *Infekční lékařství*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 335-341.

<sup>57</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION, . Malaria: Factsheet on the World Malaria Report 2014.

<sup>58</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION, . World Malaria Report 2014 [online].

WHO rozdeľuje svet na 6 regiónov, pričom v každom regióne sa momentálne vyskytujú prípady malárie. Regióny podľa WHO sú: **Afrika, Amerika, Východné Stredomorie, Európa, Juhovýchodná Ázia, Západná Oceánia**, a ich hranice sú vyznačené na obrázku č. 7.



**Obr. 8 Rozdelenie sveta na 6 regiónov podľa WHO**

Zdroj: WORLD HEALTH ORGANIZATION,. About WHO: WHO regional offices. Dostupné z: <http://www.who.int/about/regions/en/>

Najväčší počet prípadov malárie sa vyskytuje v regióne Afrika, ktorý s veľkým nárastom vedie ako v počte prípadov malárie, celkovo až 163 000 000, tak v počte úmrtí na toto ochorenie – 528 000. Ďalším regiónom s počtom viac ako 24 000 000 prípadov malárie je Juhovýchodná Ázia. Celý zoznam regiónov aj s konkrétnymi číselnými údajmi o počte prípadov malárie ako aj o počte úmrtí v danom roku je uvedený v Tabuľke 2.

(a) Number of cases (000's)	2000	2005	2010	2011	2012	2013
Africa	174 000	192 000	167 000	163 000	163 000	163 000
Americas	2 500	1 700	1 100	800	800	700
Eastern Mediterranean	14 000	10 000	9 000	11 000	10 000	9 000
Europe						
South-East Asia	33 000	34 000	28 000	28 000	27 000	24 000
Western Pacific	4 000	2 000	2 000	1 000	1 000	1 000
<b>World</b>	<b>227 000</b>	<b>240 000</b>	<b>207 000</b>	<b>203 000</b>	<b>202 000</b>	<b>198 000</b>
Lower bound	150 000	155 000	133 000	129 000	127 000	124 000
Upper bound	304 000	328 000	287 000	282 000	281 000	283 000

(b) Number of deaths	2000	2005	2010	2011	2012	2013
Africa	801 000	761 000	576 000	543 000	530 000	528 000
Americas	2 300	1 800	1 300	1 000	900	800
Eastern Mediterranean	17 000	13 000	12 000	13 000	12 000	11 000
Europe	3					
South-East Asia	53 000	50 000	46 000	44 000	43 000	41 000
Western Pacific	9 500	4 700	3 900	3 300	3 500	3 300
<b>World</b>	<b>882 000</b>	<b>830 000</b>	<b>639 000</b>	<b>605 000</b>	<b>590 000</b>	<b>584 000</b>
Lower bound	599 000	547 000	405 000	384 000	376 000	367 000
Upper bound	1 104 000	1 029 000	795 000	755 000	742 000	755 000

**Tab. 2 Odhadovaný počet prípadov malárie (a) a odhadovaný počet úmrtí (b) podľa regiónov WHO**

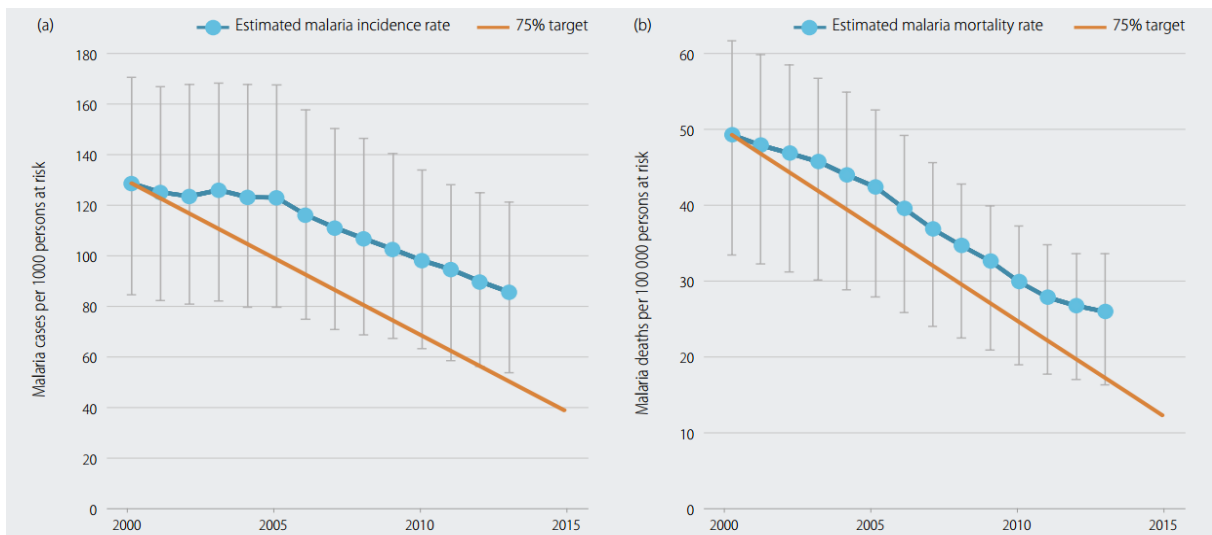
Zdroj: WORLD HEALTH ORGANIZATION,. *World Malaria Report 2014*, s. 38. [online].



Z Tabuľky 2 vyplýva že Africký región drží okrem prvenstva v absolútnom počte prípadov malárie a úmrtí na ňu, aj prvenstvo v najväčšom relatívnom počte úmrtí. Na počet prípadov malárie z roku 2013, ktorých bolo, ako je už vyššie uvedené, 163 mil. totiž pripadlo až 528 tis. úmrtí. Ak si dáme tieto dve čísla do pomeru zistíme, že počet úmrtí na maláriu činí v tomto regióne 0,32%, a teda v priemere z každých tisíc ľudí nakazených maláriou umrú traja ľudia. Pre porovnanie v oblasti s druhým najvyšším výskytom malárie Juhovýchodnej Ázii je počet úmrtí na maláriu len 0,17%.

Hlavný faktor, ktorý sa podieľa na tomto výsledku je finančná situácia obyvateľov v krajine. Podľa WHO totiž najviac ľudí žijúcich z menej ako 2 \$ na deň je práve v regióne Afrika. S finančnými možnosťami obyvateľov ako aj samotných krajín ide samozrejme ruka v ruke aj dostupnosť zdravotnej starostlivosti.<sup>59</sup>

WHO si v roku 2000 vytýčila dlhodobý cieľ, a to do roku 2015 znížiť incidenciu prípadov malárie a aj úmrtnosť na toto ochorenie celosvetovo o 75% (vid'. Obr. 8). Spočiatku bol pokles pozvoľnejší, no od roku 2005 začal postupne akcelerovať. Mierne spomalenie sa opäť objavilo po roku 2011 v počte úmrtí. Toto spomalenie sa pripisuje zníženému pokrytiu moskytiér napustenými insekticídmi (tzv. ITNs - Insecticide-Treated Bed Nets), ktoré slúžia na ochranu obyvateľov pred komármi. V roku 2014 však počet distribuovaných sietí prekonal roky minulé a preto sa očakáva opätovné zrýchlenie poklesu mortality.<sup>60</sup>



**Obr. 9** Predpokladaný a reálny pokles (a) incidencie a (b) mortality od roku 2000 (modrá krivka znázorňuje reálny pokles, oranžová pokles predpokladaný pri 75% znížení za 15 rokov) Zdroj: WORLD HEALTH ORGANIZATION,. *World Malaria Report 2014*, s. 39. [online].

<sup>59</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION,. *World Malaria Report 2014* [online].

<sup>60</sup> *Ibid.*

## 3.2 Klinický obraz

Príznaky ochorenia a ich manifestácia sú takmer výhradne asociované s asexuálnou erytrocytárnou fázou plazmódií.<sup>61</sup> Väčšina plazmódií spôsobuje benígne ochorenie, ktoré je síce nepríjemné, avšak zväčša bez ťažkých komplikácií. U infikovaných jedincov dochádza k spontánnemu uzdraveniu, často sa ale vyskytujú recidívy ochorenia. Na rozdiel od zvyšku plazmódií *P. falciparum* spôsobuje u neimúnnych ľudí akútne a rýchlo progredujúce ochorenie sprevádzané ťažkými komplikáciami, bez liečby dokonca končiace smrťou.<sup>62</sup>

Infekcia spôsobená plazmódiami sa vyznačuje tým že prichádza v záchvatoch, ktoré sa objavujú v intervaloch 24–72 hodín podľa druhu plazmódia. Ešte pred tým ako sa objavia samotné symptómy ochorenia, môžu sa objaviť **prodromy**. Prodromálne štádium býva prítomné už dva dni pred prvým objavením symptómov a zahŕňa nešpecifické príznaky ako je nevoľnosť, nechutenstvo, únava, závrat, bolesť hlavy, bolesť chrbta v lumbálnej a sakrálnej oblasti, myalgia, zvracanie či nachladnutie.<sup>63</sup>

Samotný **záchvat** má typicky tri fázy, a to fázu **zimnice**, fázu **horúčky** a nakoniec fázu **poklesu teploty s potením**.

**Prvá fáza** sa vyznačuje pocitom silného chladu až mrazenia s triaškou. Koža je suchá, bledá a s cyanózou prstov a pier. Pacient má bolesti hlavy, je malátny, má bolesti chrbta a končatín, hučí mu v ušiach. Niekedy sa vyskytuje bolesť brucha s miernou hnačkou. Teplota v priebehu pätnástich minút až dvoch hodín vystúpi na 39–41,5 °C.

**Druhá fáza** sa aj vďaka vysokej teplote prejavuje u pacienta pociťovaním veľkej horúčavy. Koža pacienta je suchá a horúca, klesá mu krvný tlak, naopak tepová a dychová frekvencia sa zrýchľujú. Pacient býva nepokojný, dezorientovaný či v delíriu. Horúčka trvá zvyčajne od dvoch do šiestich hodín v závislosti na pôvodcovi infekcie.

**Tretia fáza** je charakterizovaná poklesom teploty sprevádzaným silným potením. Pacient sa cíti byť vyčerpaný, no zároveň pociťuje úľavu až eufóriu. Často pacient v tejto fáze zaspáva a až do ďalšieho záchvatu sa cíti dobre.

Dlhší priebeh ochorenia či reinfekcia majú miernejší priebeh.<sup>64</sup>

---

<sup>61</sup> WISER, Mark F. *Protozoa and human disease*. New York: Garland Science, 2011, s. 167-196.

<sup>62</sup> JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357.

<sup>63</sup> WISER, *op. cit.*

<sup>64</sup> JÍRA, *op. cit.*

### 3.2.1 Klinická charakteristika druhov malárie

Malária sa rozdeľuje na niekoľko typov podľa špecifických klinických prejavov ochorenia charakteristických pre určitého pôvodcu.

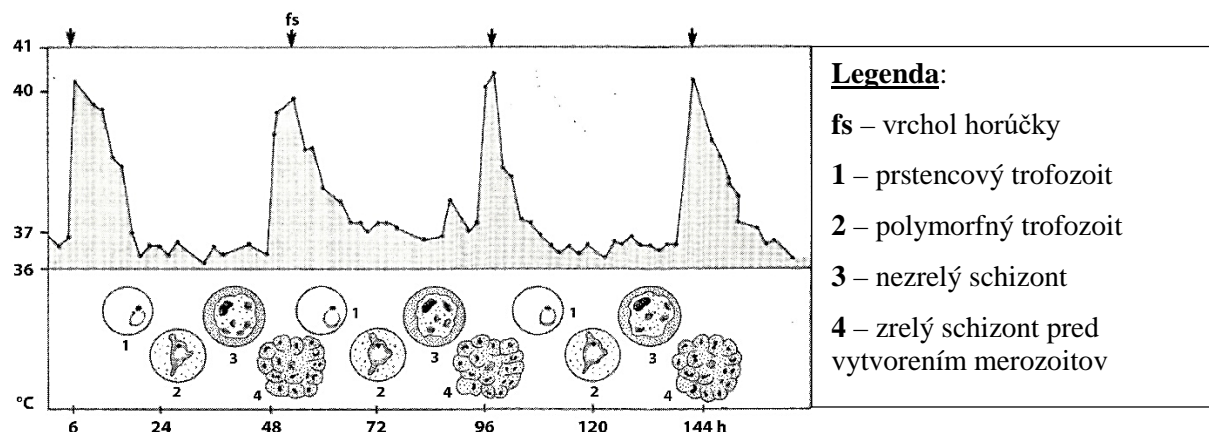
#### 3.2.1.1 Malaria tertiana, Malaria ovale

Označuje sa aj ako **trojdňová zimnica** a je spôsobená infekciou *P. vivax*. Inkubačná doba je v rozmedzí 12–18 dní ale vďaka schopnosti *P. vivax* tvoriť hypnozoity sa môže predĺžiť až na niekoľko mesiacov. Na konci inkubačnej doby sa môžu objaviť prodromy tak ako sú popísané vyššie v texte.

Prvé dva až štyri dni je horúčka nepravidelná, no následne dochádza k synchronizácii cyklu plazmódií a periodicita záchvatov sa ustáli. Záchvaty sa potom vyskytujú pravidelne približne v 48 hodinových intervaloch. Intervaly sa však nemusia ustáliť pokiaľ nedôjde k synchronizácii cyklu plazmódií alebo ak je pacient nakazený viacerými druhmi plazmódia naraz.

Záchvaty sa vyskytujú ráno a večer, u pacienta sa môže vyskytnúť nauzea, zvracanie, opar na pere a dočasné neurologické dráždenie. Veľmi zriedka môže dôjsť následkom úrazu k ruptúre sleziny, ktorý býva obyčajne palpovateľná od druhého týždňa ochorenia. Splenomegália je pomerne typická pre tento druh malárie. Pri neliečení sa intenzita záchvatov znižuje. Ťažší priebeh býva u detí následkom podvýživy alebo pri superinfekcii.

V prípade infekcie *P. ovale* je klinický obraz takmer totožný s obrazom terciány, avšak má ľahší priebeh. Uzdravenie je častejšie a naopak recidívy sú menej časté. Niekedy môže dôjsť aj k infekcii oboma menovanými druhmi malárie naraz. V prípade infekcie *P. ovale* sa táto malária niekedy označuje aj ako **Malaria ovale** či **Tertiana ovale**.<sup>65</sup>



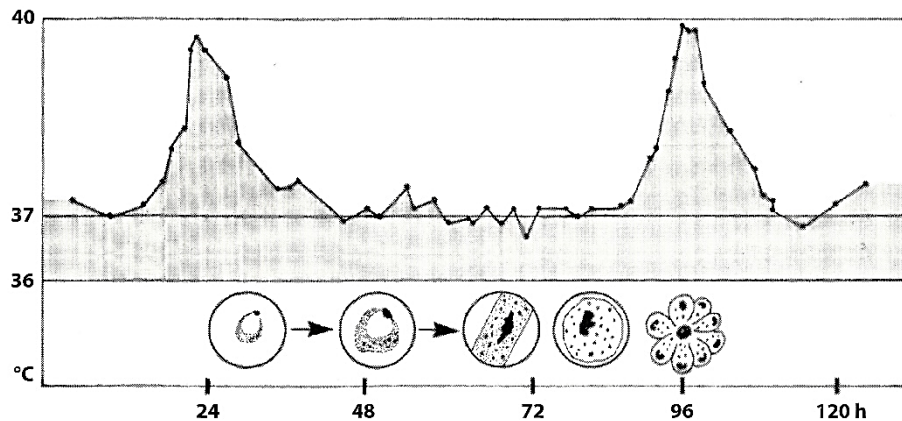
**Obr. 10** Vzťah medzi priebehom horúčky a vývojom parazitémie u *Malaria tertiana*

Zdroj: HEINZ MEHLHORN, ed a with contributions by P.M. Armstrong .. [et]. AL]. Encyclopedic reference of parasitology. 2nd ed. Berlin: Springer, 2001, s. 300.

<sup>65</sup> JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357.

### 3.2.1.2 Malaria quartana

Je nazývaná tiež **štvoŕdňová zimnica** a jej pôvodcom je *P. malariae*. Inkubačná doba je dlhšia a to 18–42 dní, obraz je však podobný terciáne. Záchvaty sa objavujú popoludní a to pravidelne hneď od začiatku. Drobné rozdiely sú aj v niektorých symptómoch – silnejšia zimnica, menej výrazná anémia, výraznejšia splenomegália.<sup>66</sup> Táto forma je najchronickejšou spomedzi všetkých a niekedy býva spojená s renálnymi komplikáciami, ktoré sú spôsobené tvorbou depozitov imunokomplexov v glomeruloch obličiek.<sup>67</sup>



**Obr. 11 Vzťah medzi priebehom horúčky a vývojom parazitémie u Malaria quartana**

Zdroj: HEINZ MEHLHORN, ed a with contributions by P.M. Armstrong .. [et]. AL]. *Encyclopedic reference of parasitology*. 2nd ed. Berlin: Springer, 2001, s. 301.

### 3.2.1.3 Malaria tropica

Tento typ malárie je najzávažnejší, o čom svedčí fakt, že sa niekedy označuje aj ako **malígna terciána**. Na túto formu zomiera počas prvých dvoch týždňov od prepuknutia ochorenia až 25% nakazených neimúnnych osôb. Inkubačná doba je 18–24 dní. Ochorenie začína symptómami podobnými prodromálnemu štádiu, kde sa môže vyskytnúť depresia, bolesť hlavy, bolesť končatín a chrbta, únava, hnačka, nauzea, zvracanie či mrazenie.<sup>68</sup> Závažnosť tohto ochorenia je z veľkej časti daná vysokou parazitémiou v krvi, ktorá je zapríčinená schopnosťou *P. falciparum* invadovať všetky druhy erytrocytov a následne produkovať veľké počty merozoitov. Ďalším dôvodom vysokej malignity je fakt, že vysoká parazitémia je asociovaná z vyššou cytoadherenciou a sekvestráciou tohto konkrétneho maláriovca.

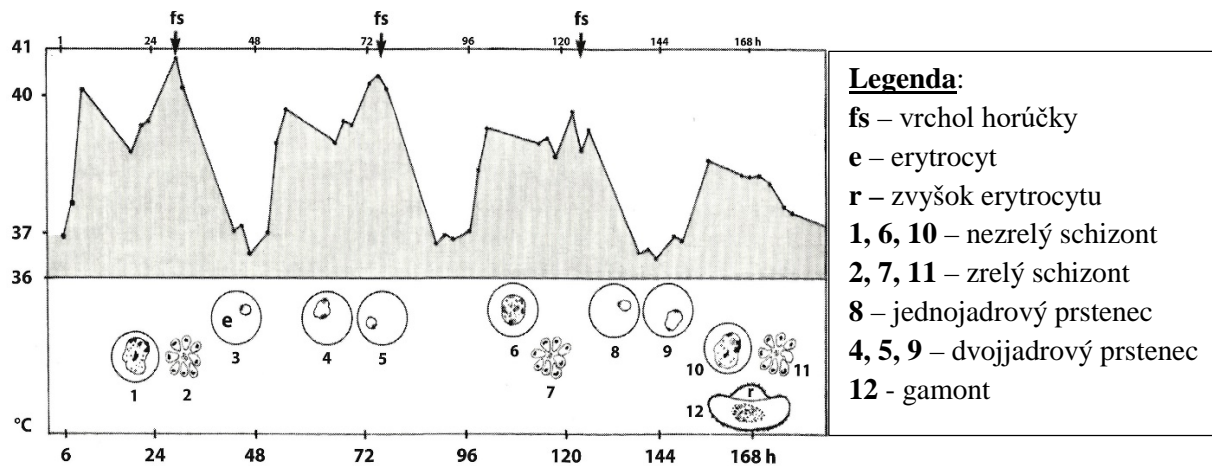
<sup>66</sup> *Ibid.*

<sup>67</sup> WISER, Mark F. *Protozoa and human disease*. New York: Garland Science, 2011, s. 167-196.

<sup>68</sup> JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357.

Cytoadherencia maláriovca na endotel kapilár zapríčiňuje spomalenie toku krvi, čo sa odráža na zvýšenej schopnosti plazmódia invadovať erythrocyty. Sekvestrácia krvi v orgánoch minimalizuje schopnosť organizmu zbaviť sa infekcie, nakoľko sú slezinou odstránené len erythrocyty v krvnom obeh. <sup>69</sup>

Odlišnosťou od ostatných druhov malárie je aj to, že na začiatku ochorenia sa vôbec nemusí vyskytovať horúčka a s rozvojom ochorenia sa skôr zosilňujú sprievodné symptómy. Po tom čo sa horúčka objaví, je spočiatku nepravidelná. Následný vývoj horúčky je značne interindividuálny. U niektorých jedincov má formu remitentnú či intermitentnú, u niektorých sa vyvinie terciána alebo je dokonca horúčka kontinuálna. Pri horúčke nad 42 °C upadajú infikovaní ľudia do kómy, nakoľko pri takto vysokej teplote dôjde po určitom čase k neurologickému poškodeniu. V akútnom štádiu horúčky sa môže objaviť glomerulonefritída, ktorá však dobre odpovedá na liečbu. <sup>70</sup>



**Obr. 12 Vzťah medzi priebehom horúčky a vývojom parazitácie u *Malaria tropica***

Zdroj: MEHLHORN, Heinz (ed.). *Encyclopedic Reference of Parasitology*. 2. ed. Berlin: Springer, 2001, s. 301.

Táto forma malárie môže mať celý rad komplikácií akými sú: **ťažká malarická anémia; pľúcny edém; cerebrálna malária; gastrointestinálne syndrómy** vo forme dyzentérie či cholerickej formy; **malarická hemoglobínúria** (tzv. blackwater fever); **hypoglykémia a iné.** <sup>71</sup>

<sup>69</sup> WISER, Mark F. *Protozoa and human disease*. New York: Garland Science, 2011, s. 167-196.

<sup>70</sup> JÍRA, *op. cit.*

<sup>71</sup> *Ibid.*

## 3.3 Diagnostika

Diferenciálna diagnostika malárie sa zakladá hlavne na anamnestických údajoch získaných od pacienta v kombinácii s pozorovanými symptómami. Nakoľko sú symptómy značne nešpecifické a môžu pripomínať mnoho iných ochorení je veľmi dôležité ich dať do súvislosti s anamnézou pacienta zameranou na jeho cestovateľskú históriu. Je nutné od pacienta zistiť či a ako dlho sa vyskytoval v endemických oblastiach, či bol poštípaný komárom, prípadne ako sa pred komármi chránil. Na podozrenie na maláriu teda stačí aby mal napríklad pacient pozitívnu cestovateľskú anamnézu a chrípkové príznaky. Diagnózu je následne možné potvrdiť najčastejšie na základe mikroskopického vyšetrenia, prípadne je možné urobiť niektoré z ďalších vyšetrení.

### 3.3.1 Mikroskopické vyšetrenie

Mikroskopické vyšetrenie krvi na prítomnosť plazmódií je základným diagnostickým postupom. Na toto vyšetrenie je nutné odobrať od pacienta kapilárnu krv buď z bruška prsta, alebo z lalôčiku ucha. Nezáleží pri tom na aktuálnej fáze horúčky. Na dôkaz malárie je nutné odobrať súčasne aspoň dva nátery a dve hrubé kvapky. Pri odbere krvi drží pacient prst vodorovne a sklíčko sa na prst prikladá zhora. V prípade odôvodneného podozrenia sa tento odber opakuje niekoľkokrát približne v 12 hodinových intervaloch.

**Hrubá kvapka** sa robí z troch kvapiek nakvapkaných do tvaru trojuholníka, ktoré sa následne spoja v jednu rozotretím rohom druhého sklíčka. Výsledná kvapka by mala mať priemer 1–1,5 cm a po jej vytvorení sa necháva zaschnúť. Ako náhle kvapka zaschne je možné ju prezeráť v svetelnom mikroskope.

**Tenký náter** sa robí okamžite po odobraní krvi, aby sa tak zabránilo deformácii erytrocytov. Náter má byť homogénny a má byť dostatočne tenký aby sa neodlupoval.<sup>72</sup>

Na farbenie oboch sa používa farbivo podľa Giemsy–Romanovského.<sup>73</sup> K nájdeniu plazmódií sa používa hrubá kvapka, k ich presnejšiemu druhovému určeniu sa používa tenký náter. Intenzita parazitémie sa hodnotí buď percentuálnym počtom napadnutých erytrocytov, alebo počtom nepohlavných štádií parazita v 1  $\mu$ l krvi.<sup>74</sup> Rozlíšenie konkrétneho druhu malárie je možné za základe rozdielnej morfológie parazitov v rôznych štádiách cyklu a tiež obrazu erytrocytov napr. rôzne typy bodkovania (viď. aj Tab. 1 na str. 6 a Obr. 1 na str. 9)

<sup>72</sup> ZDRAVOTNÍ ÚSTAV SE SÍDLEM V OSTRAVĚ., Laboratorní příručka Centra klinických laboratoří: Krevní roztěr a tlustá kapka na malárii.

<sup>73</sup> JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357.

<sup>74</sup> BENEŠ, Jiří. *Infekční lékařství*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 335-341.

### 3.3.2 Iné diagnostické metódy

Okrem spomínanej mikroskopickej metódy je v dnešnej dobe možné vyšetriť pacientovu krv na možnú infekciu maláriou pomocou rôznych pokročilých metód. Nasledujúca tabuľka zhrnuje ich výhody a nevýhody.

	<b>Stručný popis metódy</b>	<b>Výhody</b>	<b>Nevýhody</b>
<b>Fluorescenčná mikroskopia</b>	zafarbenie vzorku fluorescenčným farbivom a prehliadnutie pod fluorescenčným mikroskopom	rýchlejšie získané výsledky	nutný fluorescenčný mikroskop, nespoľahlivé druhové určenie plazmódií
<b>Mikrohematokritová centrifugačná metóda (QBC)</b>	centrifugácia heparinizovanej krvi, parazity sa koncentrujú pri stene skúmavky, následne sa pozorujú v UV svetle pod svetelným mikroskopom	bez nutnosti el. prúdu - stačia batérie, rýchlejšia ako klasická metóda	nespoľahlivé druhové určenie plazmódií, drahšia ako klasická metóda
<b>Imunochromatografická metóda (RDT)</b>	v komerčne vyrábaných kitoch, založená na imunochromatografickej väzbe antigénu uvoľňovaného z infikovaných erytrocytov s monoklon. protilátkami značenými farbivom, reakcia prebieha na testovacom prúžku	bez nutnosti el. prúdu, rýchly výsledok do 15-30 min., vysoká senzitivita	nízka senzitivita u asymptomatických pacientov a nízkej parazitémii, skrúžená reakcia, antigén môže byť prítomný v krvi ešte 14 dní po vyliečení, možnosť falošne negatívnych či falošne pozitívnych výsledkov,
<b>ELISA</b>	v komerčne vyrábaných kitoch, založená na podobnom princípe ako RDT, ale miesto chormatickej zložky používa enzymatickú reakciu a iné antigény a protilátky,	rýchla, možnosť použitia v teréne	občasná falošná pozitivita
<b>Test dôkazu laktátdehydrogenázy (LDH)</b>	pLDH je exprimovaný asexuálnymi formami a gametocyty vo vysokých hladinách, aktivita parazitárnej pLDH koreluje s počtom infikovaných erytrocytov, následná detekcia je kolorimetrická	detekcia prítomnosti iba živých parazitov, možnosť využitia k sledovaniu terapeutickú úspešnosti	
<b>PCR</b>	založená na polymerázovej reťazovej reakcii	veľmi vysoká senzitivita, možnosť detekcie viacerých druhov parazita v jednej vzorke, automatické vyhodnotenie, možnosť zachytenia aj pri nízkej parazitémii	Príliš senzitívna na bežné klinické využitie, až nemožné použitie v teréne, drahá, detegovaná aj DNA z odumretých parazitov - pozitivita aj po vymiznutí parazitémie po liečbe

**Tab. 3 Popis a porovnanie ďalších diagnostických metód s klasickým mikroskopickým vyšetrením (vytvorené autorom)**

## 3.4 Terapia

Pri liečení malárie je dôležité včasné nasadenie liečby a rozhodujúcou je aj aktuálna parazitémia v tele pacienta. Ak sa jedná o pacienta s vysokou parazitémiou alebo ide o primoinfekciu, je vhodné takéhoto pacienta hospitalizovať na infekčnom oddelení. Naopak pacienta s opakovanou infekciou, či dlhodobo sa vyskytujúceho v endemických oblastiach, s miernejšími prejavmi je možné liečiť ambulantne.<sup>75</sup>

V prípade malígneho priebehu ochorenia u postihnutého jedinca je nutné okrem antimalarik podávať aj podpornú liečbu a tlmiť tak prejavy ochorenia, ktoré by mohli byť príčinou ďalšieho zhoršenia stavu pacienta. Na zníženie teploty je vhodné aplikovať studené zábaly či paracetamol, ako prevenciu mozgovej kómy infúzne 50% glukózu, v rámci antikonvulzívnej liečby je možné podať diazepam či fenobarbital. Pri vysokej anémii alebo parazitémie je vhodné podať transfúziu krvi, pri zlyhávaní obličiek hemodialýzu. Je nutné tiež kontrolovať acidobázickú rovnováhu a následne ju náležite upraviť. Pri edéme pľúc je vhodná terapia diuretikami a podávanie kyslíku.<sup>76</sup>

V nasledujúcom texte budú rozdelené a popísané antimalariká podľa štádia parazita na ktoré účinkujú a podľa ich chemickej štruktúry.

### 3.4.1 Antimalariká účinné proti krvným schizontom

#### 3.4.1.1 Deriváty 4-aminochinolínu

Do tejto skupiny patria liečivé látky **chloroquin**, **hydroxychloroquin** a **amodiaquin**. Tieto látky znižujú syntézu DNA parazita a zároveň spôsobujú alkalizáciu jeho potravinových vakuol. Chloroquin sa koncentruje v erytrocytoch napadnutých parazitom, preto je účinný práve proti schizontom. Akumulácia je možná vďaka špecifickému uptake mechanizmu v plazmódii.<sup>77</sup> Deriváty 4-aminochinolínu sú účinné proti všetkým piatim pôvodcom malárie, vrátane *P. knowlesi*.<sup>78</sup> *P. falciparum* ako aj *P. vivax* môžu byť však rezistentné na chloroquin, nakoľko majú schopnosť ho vytesniť z väzby na vakuoly aktívnym transportným mechanizmom.

<sup>75</sup> BENEŠ, Jiří. *Infekční lékařství*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 335-341.

<sup>76</sup> JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357.

<sup>77</sup> LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2007, s. 532-536.

<sup>78</sup> FATIH, Farrah A. Susceptibility of human Plasmodium knowlesi infections to anti-malarials.



Ako transportný mechanizmus funguje P-glykoproteín, ktorý slúži ako aktívna pumpa odstraňujúca z bunky lipofilné látky. Látka je pomocou P-glykoproteínu vypumpovaná z bunky skôr ako začne pôsobiť toxicky na parazita. Paraziti rezistentní na chloroquin nemusia byť ale vždy rezistentní k amodiaquinu.<sup>79</sup>

#### 3.4.1.2 Antagonisti kyseliny listovej

**Pyrimetamín** je dlhodobý pôsobiaci antagonist kyseliny listovej a má podobnú chemickú štruktúru ako trimetoprim. Plazmódia musia samé syntetizovať kyselinu listovú z prekursorov, ktoré získavajú od hostiteľa. Tvorba kyseliny listovej z prekursorov prebieha tak, že sa najskôr vytvorí dihydrofolát, ten je následne premenený na tetrahydrofolát, ktorý je dôležitý pri syntéze purínov a pyrimidínov. Tie sú nutné pre tvorbu nukleových kyselín. Pyrimetamín podobne ako trimetoprim inhibuje premenu kyseliny dihydrolistovej na kyselinu tetrahydrolistovú, a to inhibíciou enzýmu dihydrofolátreduktáza, ktorý túto premenu katalyzuje.

**Proguanil** (tiež **chloroguanil**) sa v organizme konvertuje na aktívny metabolit cycloguanil, ktorý podobne ako pyrimetamín inhibuje dihydrofolátreduktázu. Proguanil sa používa len na supresnú liečbu a nakoľko je k nemu značne rozšírená rezistencia, používa sa najčastejšie v kombinácii s chloroquinom či inými látkami.<sup>80</sup>

#### 3.4.1.3 Chinín a podobné látky

**Chinín** (tiež quinin) je alkaloid z kôry chinínovníku. Je účinný proti erytrocytárnej forme všetkých druhov plazmódií. Látka sa viaže na malarický pigment a tak poškodzuje potravinový mechanizmus parazita. Chinín sa ako liek používa u kmeňov *P. falciparum* rezistentných na chloroquin.

Ďalšou látkou je **atovaquon**, ktorý takisto pôsobí na krvných schizontov. Mechanizmus jeho účinku spočíva v zablokovaní mitochondriálneho transportného systému u prvokov, čím zabraňuje replikácii buniek. Liek sa často kombinuje s chinínom a proguanilom a je účinný aj proti *P. falciparum*. Práve v jeho liečbe sa kombinuje už so spomínaným proguanilom. Vďaka kombinácii týchto dvoch liečiv nedochádza k rezistencii parazita na atovaquon.<sup>81</sup>

---

<sup>79</sup> LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2007, s. 532-536.

<sup>80</sup> *Ibid.*

<sup>81</sup> *Ibid.*

#### 3.4.1.4 Antibiotiká

Z antibioticky pôsobiacich látok sa používajú na liečbu malárie **doxycyklín** a **clindamycín**, ktoré sú účinné proti krvným schizontom. Pri liečbe multirezistentných kmeňov *P. falciparum* sa používajú v kombinácii s chinínom.<sup>82</sup>

#### 3.4.1.5 Látky odvodené od artemisinínu

**Artesunat** je syntetickým analógom látky nazývanej artemisinín. Artemisinín je látka nachádzajúca sa v rastline *Artemisia annua*, ktorá sa používala v starovekej Číne ako liečivo pri malarickej horúčke.<sup>83</sup> Artesunat účinkuje veľmi rýchlo a používa sa na liečbu malárie spôsobenej *P. falciparum* a *P. vivax*. Je tiež účinný voči kmeňom rezistentným na chloroquin a práve vďaka jeho rýchlemu pôsobeniu sa používa aj u život ohrozujúcim mozgovom edéme spôsobenom práve *P. falciparum*. Kvôli možným návratom atak malárie pri monoterapii sa artesunat často kombinuje s mefloquinom, doxycyklínom či clindamycínom.

**Artemeter** je ďalšou látkou odvodenou od artemisinínu, konkrétne ide o jeho semisystemický éter. Artemeter sa v tele metabolizuje na **dihydroartemisín**, ktorý je vlastne jeho samotnou účinnou látkou, nakoľko je minimálne dva-krát tak účinný. Dihydroartemisín je účinný aj voči chloroquin-rezistentným formám *P. falciparum*. V terapii sa používa výhradne v kombinácii s lumefantrínom.<sup>84</sup>

#### 3.4.1.6 Aminoalkoholy

Do skupiny patria látky **mefloquin**, **halofantrin** a **lumefantrin**.

**Mefloquin** je látka štruktúrne podobná chinínu a preto je rovnako ako chinín účinná proti krvným schizontom, najmä *P. falciparum* a *P. vivax*. Mefloquin účinkuje aj na chloroquin-rezistentné kmene avšak nemá účinok na pečenej formy parazita. Po liečbe je teda nutná následná terapia primaquinom, ktorý schizonty zničí. Účinok látky nastupuje síce veľmi pomaly, avšak pretrváva veľmi dlho, pretože látka sa koncentruje v erytrocytoch. Mechanizmus účinku je podobný ako u chinínu. Mefloquin je možné podávať aj profylakticky.<sup>85</sup>

---

<sup>82</sup> LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2., dopl. a přeprac.

<sup>83</sup> CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION,. *Malaria: The History of Malaria, an Ancient Disease*.

<sup>84</sup> LINCOVÁ, *op. cit.*

<sup>85</sup> *Ibid.*

**Halofantrin** je látka ktorá pôsobí na všetky druhy plazmódií, hlavne však na erytrocytárne schizonty *P. vivax* a *P. falciparum*. Účinný je najmä na rezistentné formy parazitov, nesmie sa však podávať pacientom so srdcovými ochoreniami s predĺženým QT intervalom nakoľko jeho nežiadúcim účinkom je predlžovanie práve QT intervalu.

**Lumefantrin** je látka, ktorá nie je určená k monoterapii, ale užíva sa v kombinácii s artemeterom. Mechanizmus jej účinku je podobný mechanizmu účinku chinínu či mefloquinu. Pri kombinácii lumefantrinu s artemeterom je mechanizmus účinku nasledovný.

Lumefantrin spôsobuje v potravinovej vakuole konverziu hemu na hemozoin a zároveň obe látky blokujú syntézu nukleových kyselín.<sup>86</sup>

### 3.4.2 Antimalariká účinné proti hypnozoitom

#### 3.4.2.1 Deriváty 8-aminochinolínu

Hlavným predstaviteľom a najmenej toxickou látkou skupiny je **primaquin**. Mechanizmus jeho účinku však nie je známy. Jeho významnosť spočíva v tom, že je jediným antimalarikom, ktoré je účinné proti pečňovým formám parazita vrátane hypnozoitov. Primaquin je tiež účinný proti gametocytom, vďaka čomu je vhodný aj ako prevencia pred prenosom gametocytov *P. falciparum* na ďalšieho jedinca. Jeho nevýhodou je, že je relatívne málo účinný voči intraerytrocytárnym formám parazita. Keďže je účinný voči hypnozoitom, jeho hlavné využitie je v radikálnej liečbe malárie spôsobenej *P. ovale* a *P. vivax*. Dnes sa však vyskytujú aj kmene *P. vivax* voči nemu rezistentné.<sup>87</sup>

### 3.4.3 Antimalariká účinné proti gametocytom

Do tejto skupiny patria dve látky, ktoré boli už vyššie spomínané, pretože obe patria zároveň do dvoch skupín. Jedná sa o **primaquin** a **pyrimetamín**.<sup>88</sup>

Prehľad liečby malárie podľa jednotlivých pôvodcov vrátane alternatívnych možností liečby v prípade rezistencie na primárnu terapiu je uvedený v Prílohe 2.

---

<sup>86</sup> LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2007, s. 532-536

<sup>87</sup> *Ibid.*

<sup>88</sup> FENDRICH, Zdeněk. *Malárie a její léčba*.

## 3.5 Prevencia a profylaxia

Malárii je možné predchádzať pomocou niekoľkých opatrení. Tieto opatrenia je možné rozdeliť na tzv. **expozičnú** profylaxiu a **chemoprofylaxiu**. Ďalšou možnosťou, ktorá sa do budúcnosti naskytuje je **vakcinácia**.

### 3.5.1 Expozičná profylaxia

Expozičnou profylaxiou sa rozumejú postupy, ktoré nie sú cielené priamo proti pôvodcovi ochorenia, ale chránia pred prenášačmi malárie.

#### 3.5.1.1 Eliminácia zdrojov prenášačov

##### Ochrana pred kladením vajíčok

Jedná sa o najjednoduchší a zároveň najlacnejší spôsob profylaxie. Zmyslom je zabrániť komárom aby kládli vajíčka, z ktorých sa následne vyvinú larvy a napokon dospelé komáre. Vajíčka samička komára kladie do vody a následne sa aj larvy vyvíjajú vo vode. Ochrana pred kladením vajíčok spočíva najmä v zábrane alebo aspoň znížení znečisťovania životného prostredia rôznymi predmetmi v ktorých by sa mohla držať voda. Jedná sa o hlavne o staré pneumatiky, fľaše, vedrá, hrnce a podobne. Ďalšou možnosťou je stavebná úprava budov, a to najmä ich striech tak aby na nich nedochádzalo k hromadeniu vody. V tomto procese zohráva veľkú úlohu edukácia obyvateľstva endemických oblastí aby spomínané predmety neodhadzovali vo svojom okolí a aby nemanipulovali už s takto odhodnými predmetmi.<sup>89</sup>

##### Larvicídne prípravky

Larvicídne prípravky môžeme rozdeliť na chemické a biologické.

**Chemické** larvicídy sú najmä Themiphos a Fenthion. Themiphos sa používa do pitnej vody, naopak Fenthion sa používa iba do vody úžitkovej, nakoľko je viac toxický.

**Biologické** larvicídy sú jedným z najbezpečnejších spôsobov ako kontrolovať komáre a ničiť ich larvy. Jedná sa o veľmi zaujímavý spôsob, kedy sú do vôd vysádzané ryby požierajúce larvy. Ide o ryby *Gambusia affinis* a *Poecilia reticulata*, ktorými môžu byť vysadené jazerá, rieky či nádrže a to aj s pitnou vodou.

---

<sup>89</sup> SRINIVAS KAKKILAYA, Bevinje. Control of Malaria: Mosquito Control.



**Obr. 13** *Gambusia affinis*

Zdroj: CLARK, J.K. The mosquito fish, *Gambusia affinis*, and four mosquito larvae with breathing siphons. Dostupné z: <http://ucanr.edu/blogs/blogcore/postdetail.cfm?postnum=14396>

Ďalšou možnosťou je naočkovanie vody larvicídnymi baktériami ako je *Bacillus sphaericus* či *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis*. Nevýhodou baktérií oproti rybám je však fakt, že musia byť do vody reočkované každých 15 dní.<sup>90</sup>

### 3.5.1.2 Ochrana pred dospelými komármi

Najzákladanejšou ochranou pred dospelými komármi je aby obyvatelia postihnutých oblastí zatvárali dvere a okná, prípadne na ne umiestnili sieťky. Bohužiaľ je problémom postihnutých oblastí chudoba, takže sa na ich príbytkoch často nevyskytujú ani okná. Preto sa WHO, Unicef ale aj iné humanitárne organizácie pôsobiace v postihnutých oblastiach snažia čo najviac rozšíriť moskytiéry alebo iné z profylaktických prostriedkov uvádzané ďalej v texte.

#### Moskytiéry

Moskytiéra je v podstate sieť proti komárom, ktorá tvorí fyzikálnu bariéru medzi komárom a jeho potenciálnym cieľom. Moskytiéra sa umiestňuje nad posteľ, pričom jej konce by nemali viať voľne v priestore, ale mali by byť založené pod matracom na ktorom sa bude spať, aby sa čo najviac eliminovalo riziko prieniku komára cez moskytiéru. V dnešnej dobe sa už používajú moskytiéry napustené rôznymi insekticídmi, najčastejšie Pyrethroidmi. Jedná sa tzv. ITNs - Insecticide-Treated Bed Nets. Tieto moskytiéry predstavujú kombinovanú fyzikálne-chemickú bariéru, ktorá je proti komárom minimálne dvakrát účinnejšia. ITN moskytiéry zvyčajne nevydržia viac ako 6–12 mesiacov a musia byť následne znovu ošetrené insekticídmi.<sup>91</sup> Dnes sa však na trhu vyskytujú aj tzv. LLINs teda Long-Lasting Insecticide-treated Nets. Jedná sa o siete, ktoré majú životnosť až 3 roky a to aj pri opakovanom umývaní.<sup>92</sup>

<sup>90</sup> SRINIVAS KAKKILAYA, Bevinje. Control of Malaria: Mosquito Control.

<sup>91</sup> *Ibid.*

<sup>92</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION, Malaria: Insecticide-Treated Bed Nets.



#### **Obr. 14 Moskytiéra**

Zdroj: HACKER NIPP, Jessica. Ms. Opus Getulida and her son. In: „*Evangelical Lutheran Church in America: God's work. Our hands.* [online]. [cit. 2015-09-26]. Dostupné z: <http://www.elca.org/News-and-Events/blogs/ELCAMalariaCampaign/2>  
16

#### Zooprofylaxia

Jedná sa o metódu, kedy sa potenciálne antropomorfné vektory ochorenia odkláňajú od človeka na domáce zvieratá. V praxi to znamená, že sa pri obydliach ľudí stavajú chlievy alebo stajne, ktoré slúžia v podstate ako bariéra pred komármi.<sup>93</sup>

#### IRS - Indoor Residual Spraying (vnútorné postreky insekticídmi)

IRS je metóda, kedy sa steny domov, ale i iné povrchy striekajú insekticídmi, ktoré čiastočne ostávajú vsiaknuté v povrchu na ktorý boli nanesené. Zanechávajú tak v povrchu svoj zvyšok, teda rezíduum. Insekticíd je schopný v takto upravenom povrchu zabíjať komáre a iný hmyz niekoľko mesiacov. Tento spôsob úpravy nechráni ľudí priamo pred poštípaním, nakoľko komáre odpočívajú na stenách až po tom čo ukončia svoje kŕmenie, avšak vďaka tejto metóde je možné zabrániť ďalšiemu prenosu choroby na iného jedinca. Zároveň samička komára nestihne naklásať vajíčka do vody. Aby bola táto metóda efektívna, musí byť insekticíd aplikovaný na viac ako 80% povrchu v dome.<sup>94</sup>

#### Postrek zo vzduchu

Postrek zo vzduchu je určený hlavne na urgentné situácie, ako je veľký výskyt dospelých komárov v oblasti. Metóda spočíva v tom, že sa na lietadlo umiestni nádrž s insekticídmi, ktorý je následne v malých kvapkách vo forme aerosólu rozprašovaný nad presne určeným územím.

<sup>93</sup> JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357.

<sup>94</sup> CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, „Malaria: Indoor Residual Spraying.“

Bohužiaľ táto metóda nie je veľmi spoľahlivá, nakoľko jednak zasahuje len dospelé komáre, a jednak je takmer nemožné zasiahnuť všetkých alebo aspoň väčšinu populácie komárov v danej oblasti. Komáre sa môžu skrývať po listami stromov alebo iných rastlín či v prasklinách skál. Nežiadúcim efektom postrekov je, že vyvolávajú u ľudí žijúcich v postrekovaných oblastiach falošný pocit bezpečia pred komármi. Práve z uvedených dôvodov je postrek určený len v prípade premnoženia komárov.<sup>95</sup>

### Genetické metódy

Novým prístupom k profylaxii malárie je genetická úprava samcov komára tak, aby boli sterilní. Sterilní samci sú následne vypustení do voľnej prírody v postihnutých oblastiach. Keďže takto upravení samci nemôžu splodiť potomstvo, nedôjde po kopulácii k oplodneniu samičky, ktorá tak nemôže zniesť vajíčka. Tým dochádza k zníženiu počtu nových jedincov. Aby však mala táto metóda význam, musela by sa rozšíriť do väčšiny endemických oblastí. Zatiaľ sa metóda pokusne skúšala len v menších oblastiach.<sup>96</sup>

### Osobné ochranné pomôcky a repelenty

Osobné ochranné pomôcky sú vhodné na použitie všade vo voľnom priestore, kde by sa mohli vyskytovať komáre nakazené plazmódiami. Ochrana spočíva v nosení odevov s dlhými rukávami a dlhými nohavicami. Odev by mal byť zapnutý až ku krku, jedinec by mal mať obuté hrubé ponožky pretiahnuté cez nohavice a kvalitnú obuv. Niektoré odevy sú zhotovené zo špeciálnej sieťoviny. Na holú kožu ako aj oblečenie je vhodné aplikovať repelenty, vo forme sprejov alebo krémov, ktoré majú účinnosť v rádu hodín.<sup>97</sup> V repelentných prípravkoch býva najčastejšie použitá látka DEET, avšak dnes sú dostupné už aj alternatívne prípravky vyrobené z eukalyptového oleja s prídavkom citrónovej arómy. Nevýhodou týchto výrobkov je však nutnosť častejšej aplikácie a to každých 40 minút. Naproti tomu repelenty s obsahom DEET sú účinnejšie a aplikáciu je nutné opakovať každé 4–6 hodín. Nevýhodou DEET je, že môže spôsobovať podráždenie kože či iné nežiadúce účinky.<sup>98</sup>

---

<sup>95</sup> SRINIVAS KAKKILAYA, Bevinje. Control of Malaria: Mosquito Control.

<sup>96</sup> *Ibid.*

<sup>97</sup> JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357.

<sup>98</sup> EASMON, Charlie. Prevention of malaria.

### 3.5.2 Chemoprofylaxia

Pojem chemoprofylaxia označuje ochranu jedinca pre maláriu pomocou antimalariík, ktoré sa podávajú preventívne najčastejšie pred cestou do endemických oblastí. Zmyslom je vytvoriť v tele tejto osoby dostatočnú koncentráciu antimalaricky pôsobiacej látky, tak aby aj v prípade poštípania jedinca infikovaným komárom sa u neho malária nerozvinula. Pri užívaní chemoprofylaxie je nutné pacienta poučiť ako má liek užívať a tiež ako sa malária prejavuje, v prípade že by chemoprofylaxia zlyhala. Poučenie je bezpodmienečne nutné preto, aby vedel pacient čo najskôr vyhľadať lekársku pomoc. Ideálne je samozrejme chemoprofylaxiu kombinovať s ochranou osobnými ochrannými pomôckami a repelentami tak, aby sa dosiahol čo najväčší ochranný efekt. Väčšina chemoprofylaktík sa užíva už niekoľko dní pred cestou a s užívaním sa pokračuje aj počas cesty. U liekov ktoré pôsobia aj na pečeňové formy terapia pokračuje ešte niekoľko dní po návrate z cesty. Ako chemoprofylaktiká sa používajú niektoré z antimalariík. Sú to nasledovné: **chloroquin, mefloquin, proguanil, doxycyklín, atovaquon** v kombinácii s **proguanilom, primaquin**.<sup>99</sup> Prehľad jednotlivých chemoterapeutík vrátane dávkovania je uvedený v Prílohe 3.

### 3.5.3 Vakcinácia

Už viac ako 10 rokov pracujú spoločnosti GlaxoSmithKline Biologicals (GSK) a the PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI) za podpory nadácie Billa a Mellindy Gates na vytvorení vakcíny proti malárii. Jedná sa o vôbec prvú vakcínu na svete, ktorá je určená proti parazitárnemu ochoreniu. Jej označenie je **RTS,S/AS01 (Mosquirix)** a je určená proti *P. falciparum*, ktorý spôsobuje najčastejšie smrť nakazeného človeka. Momentálne je vakcína v období po klinickom testovaní. Vakcína je určená na aktívnu imunizáciu detí vo veku od 6. týždňa do 17. mesiaca. Klinické testy ukázali, že pri podaní štyroch dávok vakcíny podľa kalendára: prvá dávka; ďalšia 1., 2. a 20. mesiac po podaní prvej dávky, je efektivita vakcíny až 39% v závislosti na veku pacienta ktorému je podávaná. Pri vynechaní štvrtej dávky sa výsledky pohybovali len na úrovni 18%.<sup>100</sup> V júli tohto roku Európska lieková agentúra (EMA) schválila použitie RTS,S/AS01 vakcíny na území mimo EU.<sup>101</sup> Vakcína má byť určená hlavne ako preventívny prostriedok k zníženiu počtu nakazených jedincov v endemických oblastiach.

---

<sup>99</sup> FREEDMAN, David O. Malaria Prevention in Short-Term Travelers.

<sup>100</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION,. Immunization, Vaccines and Biologicals: Questions and answers on malaria vaccines.

<sup>101</sup> EUROPEAN MEDICINES AGENCY,. First malaria vaccine receives positive scientific opinion from EMA.



## ZÁVER

V predloženej prehľadovej práci som sa snažil čo najlepšie obsiahnuť všetky podstatné informácie o malárii. Výsledkom môjho skúmania je pozitívny fakt, že vďaka aktívnej práci humanitárnych organizácií akými sú WHO, Unicef a iné, sa postupne z roka na rok znižuje ako počet nakazených osôb, tak počet ľudí umierajúcich na toto infekčné ochorenie. Veľmi dôležité sú v tomto ohľade najmä preventívne opatrenie a to hlavne distribúcia tzv. ITN moskytiér. Čas ukáže ako sa na tomto trende podpíše nedávno schválená vakcína proti malárii. Za predpokladu, že bude dostatočné množstvo finančných prostriedkov na aktívnu imunizáciu detí v postihnutých oblastiach práve spomínanou vakcínou, je možné očakávať ďalšie znižovanie počtu nakazených jedincov a následne aj počtu úmrtí na maláriu.

# ZOZNAM POUŽITEJ LITERATURY

## Knižné zdroje

1. BENEŠ, Jiří. *Infekční lékařství*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 335-341. ISBN 978-80-7262-644-1.
2. JÍRA, Jindřich. *Lékařská protozoologie: protozoální nemoci*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 311-357. ISBN 978-80-7262-381-5.
3. LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2007, s. 532-536. ISBN 978-80-7262-373-0.
4. MEHLHORN, Heinz (ed.). *Encyclopedic Reference of Parasitology*. 2. ed. Berlin: Springer, 2001, s. 300. ISBN 9783540668299.
5. VOLF, Petr a Petr HORÁK. *Paraziti a jejich biologie*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2007, s. 107-112. ISBN 978-80-7387-008-9.
6. VOLF, Petr a Petr HORÁK. *Paraziti a jejich biologie*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2007, s. 282-286. ISBN 978-80-7387-008-9.
7. VOTAVA, Miroslav. *Lékařská mikrobiologie speciální*. 1. vyd. Brno: Neptun, 2003, s. 393-397. ISBN 80-902896-6-5.
8. WISER, Mark F. *Protozoa and human disease*. New York: Garland Science, 2011, s. 167-196. ISBN 9780815365006.
9. WORLD HEALTH ORGANIZATION,. *World Malaria Report 2014* [online]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014, 227 s. [cit. 2015-09-07]. ISBN 978 92 4 156483 0. Dostupné z:  
[http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2014/report/en/](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/en/)

## Elektronické články

1. AUTINO, Beatrice, Yolanda CORBETT, Francesco CASTELLI a Donatella TARAMELLI. Pathogenesis of Malaria in Tissues and Blood. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* [online]. 2012, 4(1): 2012061- [cit. 2015-09-06]. DOI: 10.4084/mjhid.2012.061. ISSN 2035-3006. Dostupné z:  
<http://www.mjhid.org/article/view/2012.061>
2. COX, EG Francis. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasites & Vectors* [online]. 2010, 3(1): 5- [cit. 2015-08-13]. DOI: 10.1186/1756-3305-3-5. ISSN 1756-3305. Dostupné z: <http://www.parasitesandvectors.com/content/3/1/5>

3. FATIH, Farrah A, Henry M STAINES, Angela SINER, Mohammed AHMED, Lu WOON, Erica M PASINI, Clemens HM KOCKEN, Balbir SINGH, Janet COX-SINGH, et al. Susceptibility of human Plasmodium knowlesi infections to anti-malarials. *Malaria Journal* [online]. 2013, **12**(1): 425- [cit. 2015-09-21]. DOI: 10.1186/1475-2875-12-425. ISSN 1475-2875. Dostupné z: <http://www.malariajournal.com/content/12/1/425>
4. FENDRICH, Zdeněk. Malárie a její léčba. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. Olomouc: Solen, s.r.o., 2005, **19**(2): 89-94 [cit. 2015-09-17]. ISSN 1803-5353. Dostupné z: <http://solen.cz/pdfs/far/2005/02/03.pdf>
5. FREEDMAN, David O. Malaria Prevention in Short-Term Travelers. *New England Journal of Medicine* [online]. 2008, **359**(6): 603-612 [cit. 2015-09-27]. DOI: 10.1056/NEJMcp0803572. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp0803572>
6. GOH, Xiang Ting, Yvonne AL LIM, Indra VYTHILINGAM, Ching Hoong CHEW, Ping Chin LEE, Romano NGUI, Tian Chye TAN, Nan Jiun YAP, Veeranoot NISSAPATORN, et al. Increased detection of Plasmodium knowlesi in Sandakan division, Sabah as revealed by PlasmoNex™. *Malaria Journal* [online]. BioMed Central, 2013, (12): 264-264 [cit. 2015-09-27]. DOI: 10.1186/1475-2875-12-264. ISSN 14752875. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733977/>
7. IDRO, Richard, Kevin MARSH, Chandy C JOHN a Charles R J NEWTON. Cerebral Malaria: Mechanisms of Brain Injury and Strategies for Improved Neurocognitive Outcome. *Pediatric Research* [online]. 2010, **68**(4): 267-274 [cit. 2015-09-06]. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181eee738. ISSN 0031-3998. Dostupné z: <http://www.nature.com/doi/10.1203/PDR.0b013e3181eee738>
8. JONGWUTIWES, Somchai, Pattakorn BUPPAN, Rattiporn KOSUVIN, Sunee SEETHAMCHAI, Urassaya PATTANAWONG, Jeeraphat SIRICHAISINTHOP a Chaturong PUTAPORNTIP. Plasmodium knowlesi Malaria in Humans and Macaques, Thailand. *Emerging Infectious Diseases* [online]. 2011, **17**(10): 1799-1806 [cit. 2015-08-29]. DOI: 10.3201/eid1710.110349. ISSN 1080-6040. Dostupné z: [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/10/11-0349\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/10/11-0349_article.htm)
9. LEE, Kim-Sung, Janet COX-SINGH a Balbir SINGH. Morphological features and differential counts of Plasmodium knowlesi parasites in naturally acquired human infections. *Malaria Journal* [online]. 2009, **8**(1): 73- [cit. 2015-08-29]. DOI: 10.1186/1475-2875-8-73. ISSN 1475-2875. Dostupné z: <http://www.malariajournal.com/content/8/1/73>

10. VAN HELLEMOND, Jaap J., Marijke RUTTEN, Rob KOELEWIJN, Anne-Marie ZEEMAN, Jaco J. VERWEIJ, Pieter J. WISMANS, Clemens H. KOCKEN a Perry J.J. VAN GENDEREN. Human Plasmodium knowlesi Infection Detected by Rapid Diagnostic Tests for Malaria. *Emerging Infectious Diseases* [online]. 2009, **15**(9): 1478-1480 [cit. 2015-08-29]. DOI: 10.3201/eid1509.090358. ISSN 1080-6040. Dostupné z: [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/9/09-0358\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/9/09-0358_article.htm)

11. WHITE, N. J. Plasmodium knowlesi: The Fifth Human Malaria Parasite. *Clinical Infectious Diseases* [online]. 2008, **46**(2): 172-173 [cit. 2015-08-29]. DOI: 10.1086/524889. ISSN 1058-4838. Dostupné z: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/524889>

## Webové stránky

1. ARCARI, M., A. BAXENDINE a C. E. BENNETT. Malaria. UNIVERSITY OF SOUTHAMPTON. *A- Z Guide to Parasitology: Diagnosing Medical Parasites Through Coprological Techniques* [online]. 1998, 3.2014 [cit. 2015-08-30]. Dostupné z: <http://www.southampton.ac.uk/~ceb/Diagnosis/Vol9.htm>

2. BENTIVOGLIO, Marina. Life and Discoveries of Camillo Golgi. *Nobelprize: The Official Web Site of Nobel Prize* [online]. 2014, 13.8.2015 [cit. 2015-08-13]. Dostupné z: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1906/golgi-article.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1906/golgi-article.html)

3. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION,. Malaria: Biology. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *CDC* [online]. 9.11.2012 [cit. 2015-08-30]. Dostupné z: <http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/>

4. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION,. Malaria: Indoor Residual Spraying. CDC. *Center for Disease Control and Prevention* [online]. 9.11.2012 [cit. 2015-09-26]. Dostupné z: [http://www.cdc.gov/malaria/malaria\\_worldwide/reduction/irs.html](http://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/irs.html)

5. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION,. Malaria: Indoor Residual Spraying. CDC. *Center for Disease Control and Prevention* [online]. 9.11.2012 [cit. 2015-09-26]. Dostupné z: [http://www.cdc.gov/malaria/malaria\\_worldwide/reduction/irs.html](http://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/irs.html)

6. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION,. Malaria: Insecticide-Treated Bed Nets. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *CDC* [online]. 26.3.2014 [cit. 2015-09-26]. Dostupné z: [http://www.cdc.gov/malaria/malaria\\_worldwide/reduction/itn.html](http://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/itn.html)

7. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION,. Malaria: The History of Malaria, an Ancient Disease. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *CDC* [online]. 9.11.2012 [cit. 2015-08-13]. Dostupné z: <http://www.cdc.gov/malaria/about/history/>

8. CRITCHLOW, Alaina, Jenny STAVES a Claire WATT. Malaria Vaccine: Plasmodium Life Cycle. STANFORD UNIVERSITY. *Parasites and Pestilence* [online]. [cit. 2015-08-30]. Dostupné z: <http://web.stanford.edu/class/humbio153/MalariaVac/index.html>
9. DEAN, L. Blood Groups and Red Cell Antigens: Chapter 9, The Duffy blood group. *Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US)* [online]. 2005 [cit. 2015-08-29]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2271/>
10. EASMON, Charlie. Prevention of malaria. *Netdoctor* [online]. 30.9.2013 [cit. 2015-09-26]. Dostupné z: <http://www.netdoctor.co.uk/diseases/facts/malaria.htm>
11. EUROPEAN MEDICINES AGENCY,. First malaria vaccine receives positive scientific opinion from EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *EMA* [online]. 2015 [cit. 2015-09-27]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/07/news\\_detail\\_002376.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002376.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
12. MALWEST,. Malaria: Laboratory diagnosis. INTEGRATED SURVEILLANCE AND CONTROL PROGRAMME FOR WEST NILE VIRUS AND MALARIA IN GREECE. *MALWEST: Malaria-West Nile Virus* [online]. [cit. 2015-09-11]. Dostupné z: <http://www.malwest.gr/en-us/malaria/informationforhealthcareprofessionals/laboratorydiagnosis.aspx>
12. MALWEST,. Malaria: Plasmodium Life cycle. INTEGRATED SURVEILLANCE AND CONTROL PROGRAMME FOR WEST NILE VIRUS AND MALARIA IN GREECE. *MALWEST: Malaria-West Nile Virus* [online]. [cit. 2015-08-30]. Dostupné z: <http://www.malwest.gr/en-us/malaria/informationforhealthcareprofessionals/plasmodiumlifecycle.aspx>
13. QIAGEN,. Life Cycle of Plasmodium falciparum. *QIAGEN* [online]. [cit. 2015-08-30]. Dostupné z: <https://www.qiagen.com/fr/products/genes%20and%20pathways/pathway%20details/?pwid=270>
14. SRINIVAS KAKKILAYA, Bevinje. Control of Malaria: Mosquito Control. *Malaria Site: All About Malaria* [online]. 2015, 27.5.2015 [cit. 2015-09-26]. Dostupné z: <http://www.malariasite.com/mosquito-control/>
15. WORLD HEALTH ORGANISATION,. International travel and health: Malaria. WORLD HEALTH ORGANISATION. *WHO* [online]. [cit. 2015-09-06]. Dostupné z: <http://www.who.int/ith/diseases/malaria/en/>
16. WORLD HEALTH ORGANISATION,. Malaria: Malaria in pregnant women. WORLD HEALTH ORGANISATION. *WHO* [online]. [cit. 2015-09-10]. Dostupné z: [http://www.who.int/malaria/areas/high\\_risk\\_groups/pregnancy/en/](http://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/pregnancy/en/)

17. WORLD HEALTH ORGANIZATION,. Malaria: Factsheet on the World Malaria Report 2014. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO* [online]. [cit. 2015-09-08]. Dostupné z: [http://www.who.int/malaria/media/world\\_malaria\\_report\\_2014/en/](http://www.who.int/malaria/media/world_malaria_report_2014/en/)

18. WORLD HEALTH ORGANIZATION,. Immunization, Vaccines and Biologicals: Questions and answers on malaria vaccines. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO* [online]. 2015 [cit. 2015-09-27]. Dostupné z: [http://www.who.int/immunization/research/development/malaria\\_vaccine\\_qa/en/](http://www.who.int/immunization/research/development/malaria_vaccine_qa/en/)

19. ZDRAVOTNÍ ÚSTAV SE SÍDLEM V OSTRAVĚ,. Laboratorní příručka Centra klinických laboratoří: Krevní roztěr a tlustá kapka na malárii. ZDRAVOTNÍ ÚSTAV SE SÍDLEM V OSTRAVĚ. *Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě* [online]. [cit. 2015-09-10]. Dostupné z: <http://klingon.zuova.cz/prirucka/page/23>

## Obrázky, tabulky, přílohy

### Obr. 1:

WISER, Mark F. *Protozoa and human disease*. New York: Garland Science, 2011, s. 191. ISBN 9780815365006.

### Obr. 2:

Life cycle of the malaria parasite" from Epidemiology of Infectious Diseases. Dostupné z: <http://ocw.jhsph.edu/index.cfm/go/imageLib:il.viewImageDetails/resourceID/438DCC50-FFE9-0B64-8515BF619797AA48/browseTopic/Malaria/topicID/16/>

### Obr. 3:

O'BROCHTA, David. Densovirus Delivery of DNA to *Anopheles gambiae*. *Insect Genetic Technologies: Research Coordination Network* [online]. 2014 [cit. 2015-09-06]. Dostupné z: <http://igtrcn.org/densovirus-delivery-of-dna-to-anopheles-gambiae/>

### Obr. 4:

VOLF, Petr a Petr HORÁK. *Paraziti a jejich biologie*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2007, s. 285. ISBN 978-80-7387-008-9.

### Obr. 5:

ELKINS, Janice. UT-H Scientists Set for Breakthrough in Malaria Research. THE UNIVERSITY OF TEXAS-HOUSTON HEALTH SCIENCE CENTER. *Texas Medical Center News On-line* [online]. 1997, 19(21) [cit. 2015-09-07]. Dostupné z: [http://www.tmc.edu/tmcnews/11\\_15\\_97/page\\_02.html](http://www.tmc.edu/tmcnews/11_15_97/page_02.html)

### Obr. 6:

GILLEN, Alan a Frank J. SHERWIN, III. The Genesis of Malaria: The Origin of Mosquitoes and Their Protistan Cargo, *Plasmodium falciparum*. *Answers in Genesis* [online]. 2013 [cit. 2015-09-07]. Dostupné z: <https://answersingenesis.org/biology/disease/the-genesis-of-malaria/>

**Obr. 7:**

WORLD HEALTH ORGANIZATION,. *World Malaria Report 2014* [online]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014, s.2 [cit. 2015-09-07]. ISBN 978 92 4 156483 0. Dostupné z: [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2014/report/en](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/en)

**Obr. 8:**

WORLD HEALTH ORGANIZATION,. About WHO: WHO regional offices. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO* [online]. [cit. 2015-09-08]. Dostupné z: <http://www.who.int/about/regions/en/>

**Obr. 9:**

WORLD HEALTH ORGANIZATION,. *World Malaria Report 2014* [online]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014, s.39 [cit. 2015-09-07]. ISBN 978 92 4 156483 0. Dostupné z: [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2014/report/en](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/en)

**Obr. 10:**

HEINZ MEHLHORN, ed a with contributions by P.M. Armstrong .. [et]. AL]. *Encyclopedic reference of parasitology*. 2nd ed. Berlin: Springer, 2001, s. 300. ISBN 3540668195.

**Obr. 11:**

HEINZ MEHLHORN, ed a with contributions by P.M. Armstrong .. [et]. AL]. *Encyclopedic reference of parasitology*. 2nd ed. Berlin: Springer, 2001, s. 301. ISBN 3540668195.

**Obr. 12:**

HEINZ MEHLHORN, ed a with contributions by P.M. Armstrong .. [et]. AL]. *Encyclopedic reference of parasitology*. 2nd ed. Berlin: Springer, 2001, s. 300. ISBN 3540668195.

**Obr. 13:**

CLARK, J.K. The mosquito fish, *Gambusia affinis*, and four mosquito larvae with breathing siphons. In: *Retail Nursery & Garden Center IPM News* [online]. 2014 [cit. 2015-09-26]. Vol. 3. No. 2. Dostupné z: <http://ucanr.edu/blogs/blogcore/postdetail.cfm?postnum=14396>

**Obr. 14:**

HACKER NIPP, Jessica. Ms. Opus Getulida and her son. In: *Evangelical Lutheran Church in America: God's work. Our hands*. [online]. [cit. 2015-09-26]. Dostupné z: <http://www.elca.org/News-and-Events/blogs/ELCAMalariaCampaign/216>

**Tab. 1:**

BENEŠ, Jiří. *Infekční lékařství*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 335-341. ISBN 978-80-7262-644-1.

VOTAVA, Miroslav. *Lékařská mikrobiologie speciální*. 1. vyd. Brno: Neptun, 2003, s. 393-397. ISBN 80-902896-6-5.

**Tab. 2:**

WORLD HEALTH ORGANIZATION,. *World Malaria Report 2014* [online]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014, s.38 [cit. 2015-09-07]. ISBN 978 92 4 156483 0. Dostupné z: [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2014/report/en](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/en)

**Tab. 3:**

MALWEST,. Malaria: Laboratory diagnosis. INTEGRATED SURVEILLANCE AND CONTROL PROGRAMME FOR WEST NILE VIRUS AND MALARIA IN GREECE. *MALWEST: Malaria-West Nile Virus* [online]. [cit. 2015-09-11]. Dostupné z: <http://www.malwest.gr/en-us/malaria/informationforhealthcareprofessionals/laboratorydiagnosis.aspx>

**Príloha 1:**

WORLD HEALTH ORGANIZATION,. *World Malaria Report 2014* [online]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014, s.67 [cit. 2015-09-07]. ISBN 978 92 4 156483 0. Dostupné z: [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2014/report/en](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/en)

**Príloha 2:**

BENEŠ, Jiří. *Infekční lékařství*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, s. 339. ISBN 978-80-7262-644-1.

**Príloha 3:**

FREEDMAN, David O. Malaria Prevention in Short-Term Travelers. *New England Journal of Medicine* [online]. 2008, **359**(6): 603-612 [cit. 2015-09-27]. DOI: 10.1056/NEJMcp0803572. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp0803572>



# PRÍLOHY

## Príloha 1: Úplný zoznam krajín postihnutých maláriou v roku 2013

Afghanistan	Liberia
Algeria	Madagascar
Angola	Malawi
Argentina	Malaysia
Azerbaijan	Mali
Bangladesh	Mauritania
Belize	Mayotte, France
Benin	Mexico
Bhutan	Mozambique
Bolivia (Plurinational State of )	Myanmar
Botswana	Namibia
Brazil	Nepal
Burkina Faso	Nicaragua
Burundi	Niger
Cabo Verde	Nigeria
Cambodia	Pakistan
Cameroon	Panama
Central African Republic	Papua New Guinea
Chad	Paraguay
China	Peru
Colombia	Philippines
Comoros	Republic of Korea
Congo	Rwanda
Costa Rica	Sao Tome and Principe
Cote d'Ivoire	Saudi Arabia
Democratic People's Republic of Korea	Senegal
Democratic Republic of the Congo	Sierra Leone
Djibouti	Solomon Islands
Dominican Republic	Somalia
Ecuador	South Africa
El Salvador	South Sudan
Equatorial Guinea	Sri Lanka
Eritrea	Sudan
Ethiopia	Suriname
French Guiana, France	Swaziland
Gabon	Tajikistan
Gambia	Thailand
Ghana	Timor-Leste
Guatemala	Togo
Guinea	Turkey
Guinea-Bissau	Uganda
Guyana	United Republic of Tanzania (Mainland)
Haiti	United Republic of Tanzania (Zanzibar)
Honduras	Vanuatu
India	Venezuela (Bolivarian Republic of )
Indonesia	Viet Nam
Iran (Islamic Republic of )	Yemen
Kenya	Zambia
Lao People's Democratic Republic	Zimbabwe

## Príloha 2: Prehľad liečby malárie

Pôvodce	Základní terapie	Hlavní kontraindikace	Alternativy léčby <sup>a</sup>	Protirelapsová léčba
<i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i>	chlorochin	alergie, GIT nesnášenlivost, epilepsie, retinopatie, porfyrie, myasthenie, poruchy krvetvorby	meflochin atovaquon + proguanil <sup>c</sup>	primachin <sup>b</sup>
<i>P. malariae</i>	chlorochin	dtto	dtto	není indikována
<i>P. falciparum</i>	meflochin	alergie, epilepsie, poruchy psychiky, arytmie vyvolané převodní poruchou, gravidita I. trimestr	meflochin + doxycyclin atovaquon + proguanil <sup>c</sup> chinin + doxycyclin chinin + clindamycin artemether + lumefantrin <sup>d</sup>	není indikována

<sup>a</sup> Při nesnášenlivosti základní terapie nebo při výskytu rezistence.

<sup>b</sup> Před zahájením léčby je vhodné vyšetřit aktivitu G-6-DH v erythrocytech.

<sup>c</sup> Kombinovaný přípravek Malarone.

<sup>d</sup> Kombinovaný přípravek Riamet.

# Príloha 3: Chemoprofylaktiká

**Table 3. Drug Regimens for Prophylaxis against Malaria.\***

Drug	Tablet Size	Adult Dose	Use in Children†	Use in Pregnancy	Initiation (Time before First Exposure to Malaria)	Discontinuation (Time after Last Exposure)	Advantages	Disadvantages
<b>Areas with chloroquine-resistant <i>Plasmodium falciparum</i></b>								
Avoaquone-proguanil (Malarone)	Adult: 250 mg of avoaquone and 100 mg of proguanil once daily; pediatric: 62.5 mg of avoaquone and 25.0 mg of proguanil	250 mg and 100 mg once daily	Yes; FDA-approved for children $\geq 11$ kg (in children 5 to $<11$ kg, recommended off-label use by CDC)	No; insufficient data on use in pregnancy; not recommended by CDC	1–2 days	7 days	Short courses for brief trips; best-tolerated antimalarial agent; discontinuation rates of 0–1.2% in randomized clinical trials	Expensive; cost may be prohibitive for long trips; contraindicated if creatinine clearance $<30$ ml/min; must be taken with food
Mefloquine hydrochloride (Lariam and generic agents)	250 mg (228-mg mefloquine base)‡	250 mg once weekly	Yes; approved for children $\geq 5$ kg (in children $<5$ kg, recommended off-label use by CDC)	Yes; limited data available on first-trimester use	3 wk preferable; 1–2 wk acceptable	4 wk	Most convenient antimalarial agent for long trips; long experience with prolonged use	Mefloquine resistance in remote areas of Southeast Asia; contraindicated in persons with active or recent depression, history of psychosis, seizure disorder, AV-node conduction abnormalities; adverse events include vivid dreams or nightmares, insomnia, mood alteration, first-degree AV block, prolonged QT interval, and seizures (rare); approximately 5% rate of premature discontinuation; well tolerated by most travelers; extra counseling required because of adverse publicity
Doxycycline hyclate (Vibramycin, Vibra-Tabs, other brands, and generic agents); doxycycline monohydrate (Monodox, Adoxa, and generic agents)	Doxycycline hyclate: 20 mg, 50 mg, or 100 mg; doxycycline monohydrate: 100 mg	100 mg once daily	Contraindicated for children $<8$ yr old because of staining of dental enamel	No; teratogenic	1–2 days	4 wk	Inexpensive; widely available worldwide	Photosensitivity (particular concern in tropical sun); gastritis and esophagitis; must be taken on full stomach with glass of liquid, and traveler must remain in upright position for 30 min; candidal infections, including vaginitis in humid tropical climates; risk of vaginal yeast infection (women travelers should take along medication for self-administered treatment); approximately 5% rate of premature discontinuation
<b>Areas with chloroquine-sensitive <i>P. falciparum</i></b>								
Chloroquine phosphate (Aalen and generic agents)	500 mg (300-mg chloroquine base); some generic agents available in 250-mg (150-mg base) tablet	500 mg once weekly	Yes; approved for all ages	Yes	1 wk	4 wk	60-yr record of safety	Useful in very limited geographic areas; pruritus in dark-skinned persons; rare blood dyscrasias; cannot use if traveler has porphyria; history of psychosis, or prolonged QT interval; rare retinopathy (with $>100$ -g total dose)
<b>Areas with <i>P. vivax</i> and <i>P. ovale</i>, with or without <i>P. falciparum</i></b>								
Primaquine phosphate for primary prophylaxis (off-label use; second-line agent for this purpose)	26.3 mg (15-mg primaquine base)	30-mg base once daily	Yes; approved for all ages	No; contraindicated because of potential toxic effects on fetal erythrocytes	1 day	7 days	Short courses for brief trips; protection against primary clinical episode as well as late relapses due to <i>P. vivax</i> or <i>P. ovale</i>	G6PD testing required before first dose; contraindicated in travelers with G6PD deficiency due to hemolysis; must be taken with a meal to prevent gastric irritation; methemoglobinemia
Primaquine phosphate for relapse prevention (pre-symptomatic antirelapse therapy)	26.3 mg (15-mg primaquine base)	30-mg base once daily	Yes; approved for all ages	No	As soon as possible after exposure for which another prophylactic drug taken	Total of 14 days	Protection against late relapses when another agent taken for primary prophylaxis	G6PD testing required before first dose; contraindicated in travelers with G6PD deficiency; must be taken with a meal; use of second drug after the trip, with different regimen and different adverse-effect profile, can be complex; incomplete global data on risk of <i>P. vivax</i> and <i>P. ovale</i> ; methemoglobinemia

\* AV denotes atriocentricular, CDC Centers for Disease Control and Prevention, FDA Food and Drug Administration, and G6PD glucose-6-phosphate dehydrogenase.  
 † See Wilder-Smith<sup>5</sup> and Arguin et al.<sup>6</sup> for doses.  
 ‡ In some countries, 250-mg tablets of Lariam contain 250 mg of mefloquine base, equivalent to 274 mg of mefloquine hydrochloride.