



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav epidemiologie

Zuzana Chrenáková

**Trend výskytu importovaných nákaz maláriou v ČR a
možnosti prevencie**

*Incidence trends of imported malaria to Czech Republic
and prevention possibilities*

Vedoucí práce: MUDr. Jana Duková, PhD.

Pracovisko vedoucího práce: Ústav epidemiologie 3. LF

Datum a rok obhajoby: 13. 01. 2008

Praha, júl - august 2008

Autor práce: **Zuzana Chrenáková**

Študijný program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Magisterský študijný odbor

Vedoucí práce: **MUDr. Jana Dáňová, PhD.**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav epidemiológie 3. LF**

Dátum a rok obhajoby: 13. 11. 2008

Prehlásenie

Prehlasujem, že som predkladanú prácu spracovala samostatne a použila iba uvedené pramene a literatúru. Súčasne dávam povolenie, aby táto diplomová práca bola používaná k študijným účelom.

V Prahe dňa 25.7. 2008

Zuzana Chrenáková

OBSAH

OVOD	6
METÓDKA PRÁCE	8
1. HISTÓRIA MALARIE	9
1.1. História malárie v Česko-slovensku	10
2. VÝSKYT MALARIE	12
2.1. Importovaná malária	13
3. ETIOLÓGIA A PATOGENÉZIA	15
4. EPIDEMIOLÓGIA	19
4.1. Komáre rodu <i>Anopheles</i>	20
5. KLINICKÝ OBRAZ	22
6. DIAGNÓZA MALARIE	27
6.1. Klinická diagnostika	27
6.2. Příaznologická diagnostika	28
7. TERAPIA IMPORTOVANEJ MALARIE V ČR	32
7.1. Rezistencia na antimalaria	35
7.2. Terapia importovanej terciárnej a kvartárnej v ČR	37
7.3. Terapia importovanej tropiky v ČR	38
8. PROTEKÁcia MALARIE CESTOVATEĽOV	41
Poděkovanie	41
Na tomto mieste by som rada poděkovala MUDr. Jane Dáňovej za odborné vedenie počas písania tejto diplomovej práce, za poskytnuté informácie a ochotu.	47
9. VÝSKYT MALARIE V ČR	48
9.1. Trendy malárie v Európe a centrálnej Ázii	48
9.2. Výskyt malárie v USA a aktuálne trendy	51
10. DISKUSIA	54
ZÁVER	56
SÔHRN	57
SUMMARY	58
ZOZNAM POUŽITej LITERATúRY	59

OBSAH

ÚVOD	6
METODIKA PRÁCE	8
1. HISTÓRIA MALÁRIE	9
1.1. História malárie v Československu	10
2. VÝSKYT MALÁRIE	12
2.1. Importovaná malária	13
3. ETIOLÓGIA A PATOGENÉZIA	15
4. EPIDEMIOLÓGIA	19
4.1. Komáre rodu Anopheles	20
5. KLINICKÝ OBRAZ	22
6. DIAGNÓZA MALÁRIE	27
6.1. Klinická diagnostika	27
6.2. Parazitologická diagnostika	28
7. TERAPIA IMPORTOVANEJ MALÁRIE V ČR	32
7.1. Rezistencia na antimalarika	35
7.2. Terapia importovanej terciáry a kvartáry v ČR	37
7.3. Terapia importovanej tropiky v ČR	38
8. PROFYLAXIA MALÁRIE CESTOVATEĽOV	41
8.1. Expozičná profylaxia	41
8.2. Chemoprophylaxia	43
8.3. Pohotovostná samoliečba	47
9. VÝSLEDKY	48
9.1. Trendy malárie v Európe a centrálnej Ázii	48
9.2. Výskyt malárie v USA a aktuálne trendy	51
10. DISKUSIA	54
ZÁVER	56
SÚHRN	57
SUMMARY	58
ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY	59

ÚVOD

Malária je celosvetovo jedno z najvýznamnejších infekčných ochorení. Je to tropické horúčkovité ochorenie, ktoré býva často importované do krajín mierneho podnebia, a ktoré najčastejšie ohrozuje život cestovateľa. Malária sa vyskytuje takmer v 100 krajinách s 2 miliardami obyvateľstva. Ročne na svete ochorie takmer 500 miliónov ľudí a z nich až 2 milióny nákaze podľahnú. K 90% úmrtí dochádza v tropickej Afrike a sú spôsobené prvokom *Plasmodium falciparum*.

Tému svojej diplomovej práce *Trend výskytu importovaných nákaz maláriou a antimalarika v ČR* som si vybrať na základe svojho dlhorčného záujmu o cestovanie a infekčné ochorenia s ním spojené. Vypracovanie tejto diplomovej práce som pokladala za výbornú príležitosť zorientovať sa v problematike malárie, boji svetových organizácií proti jej šíreniu a v novodobom celosvetovom trende nastupujúcich antimalarik a ich kombinácií.

V svojej diplomovej práci sa budem zaoberať celosvetovou problematikou malárie, zameriam sa na importované nákazy hlavne v ČR a súčasný trend antimalarik používaných v ČR.

Malária vyvolaná niektorým zo 4 druhov prvokov rodu *Plasmodium* je charakterizovaná horúčkou, anémiou, splenomegáliou a niekedy závažnými komplikáciami malignej malárie vedúcimi aj k fatálnemu priebehu. Cestovateľom odchádzajúcim do zeme s výskytom malárie sa preto doporučuje užívať chemoprotiflaxiu. Chemoprotiflaxia vždy nákaze nazabráni, ale neimunného cestovateľa ochráni pred závažným priebehom ochorenia.

V nemalarických oblastiach sveta sa stále zvyšuje výskyt *importovanej malárie*. Jedná sa o ochorenie, ktoré sa po nákaze v malarickej oblasti klinicky prejaví v zemi, kde sa malária nevyskytuje. Ročne na svete ochorie importovanou maláriou asi 30 000 ľudí, z toho v Európe 10 000. Približne 1% nakazených Európanov umiera. V Českej republike bolo v posledných 10 rokoch evidovaných viac ako 200 prípadov. Postihnutí boli občania, ktorí sa nakazili behom pobytu v malarickej oblasti a cudzinci, ktorí z rôznych dôvodov prišli z malarickej oblasti do ČR. V posledných 12 rokoch päť chorých na maláriu zomrelo.

V súčasnosti sa malariologická situácia na svete zhoršuje. Pribúda chorých a endemické oblasti sa rozširujú. Príčinou sú klimatické zmeny, narastajúca rezistencia pôvodcov na antimalarika a prenášačov na insekticídy a v neposlednej rade zhoršujúca sa ekonomická situácia v rozvojových krajinách a nedostatočná zdravotná starostlivosť. K tomu sa pridáva enormný nárast cestovania do malarických oblastí a vzrastajúca imigrácia z týchto oblastí do nemalarických krajinách.

Verím, že súhrn aktuálnych informácií na túto tému bude prínosom aj pre iných, ktorí sa zaujímajú o problematiku malárie.

METODIKA PRÁCE

Ide o rešeršný typ diplomovej práce. Zdroje, z ktorých v práci čerpám som zhromažďovala v priebehu akademického roku 2007/2008 a až do začiatku akademického roku 2008/2009. Využívala som literatúru so zameraním na infekčné choroby, cestovnú medicínu a lekárstvo v tropoch a subtropoch. Zhromažďovala som kapitoly, ktoré boli uverejnené vo viacerých renomovaných vedeckých publikáciách vydávaných v Českej republike, Slovenskej republike a v zahraničí a zároveň som využívala online stránky medzinárodných organizácií WHO (World Health Organisation) a CDC (Centrum for Disease Control and Prevention).

Na výsledok tejto práce sa zavŕšilo, že prírodnou chasiu je tukná latka z kory Cinchony, súčasne používaný ako jedno z najúčinnejších antimalárik.

Dôležitý zlom v porozumení etiologie malárie nastal v roku 1880. Francúzsky chirurg pracujúci v Alžírsku, Charles Louis Alphonse Léveran, spozoroval parazity v čerstvej krvi pacientov trpiacich na maláriu. Za tento objev pôvodcu malárie bol v roku 1907 oceneny Nobelovou cenou.

O 6 rokov neskôr, v roku 1896, taliansky neurofyziológ Camillo Golgi stanovi, že existujú najmenej dve formy choroby s rôznou periodicitou horúčky. Spozoroval, že rôzne formy produkujú iný počet merozoítov (nové parazity) a horúčka sa časovo zhoduje s ruptúrou a uvoľnením merozoítov do krvi.

Talianski bádateľ Giovanni Battista Grassi a Raimondo Filati po prvýkrát predstavili názvy *Plasmodium malariæ* a *P. vivax*, dvoch parazitov posihňujúcich ľudí v roku 1890. V roku 1897 Američan William H. Welch pomenoval parazita terciáry *Plasmodium falciparum*. V roku 1922 John William Watson Stephens opísal štvrtý typ parazita posihňujúceho ľudí *Plasmodium ovale*.

20. augusta 1897 britský chirurg Ronald Ross v indickej zdravotnej službe po prvýkrát demonštroval možný prenos parazitov malárie z infikovaného pacienta na komárov. Svoju prácu potvrdil výskumom vtácej malárie. Za objav prenosu malárie bol v roku 1902 oceneny Nobelovou cenou. Ross načrtol životný cyklus plasmodiu. Kedy v roku 1899 kompletnie dokončil a objasnil taliansky bádateľ Giovanni Battista Grassi so svojim týmom. Sporogenný cyklus skúmal na svoch dobrovoľníkoch, u ktorých sa rozvinula benigná tertíaria.

Chlorochin bol objavený v roku 1934 v Nemecku *Hansom Andersagom*. Jeho zložku pomenoval resochin. Po sérií nejasností a pochybností počas druhej svetovej vojny bol chlorochin definitívne uznaný ako účinné a bezpečné antimalarikum, a to v roku 1946 britskými a americkými vedcami.

Nemecký študent chémie, *Othmer Zeidler*, syntetizoval v roku 1874 DDT (dichloro-difenyl-trichlóretan). Ale insekticídne vlastnosti DDT boli objavené až po roku 1939 *Paulom Müllerom* vo Švajčiarsku. DDT bolo úspešne používané na kontrolu malárie koncom druhej svetovej vojny. Účinnosť DDT bola potvrdená americkými, britskými a talianskymi vedcami. Müller získal Nobelovu cenu za medicínu v roku 1948.

V roku 1955 Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) navrhla ambiciozny celosvetový program eradikácie malárie. Zamerala sa na postrek domácnosti insekticídami, liečbu antimalarikami a stále sledovanie malárie. Úspech zahrňoval eradikáciu malárie v krajinách s miernym podnebím a v krajinách so sezónnym prenosom malárie. V ostatných zemiach zaznamenala len zanedbateľné zníženie infikovaných prípadov. Niektoré krajininy, najmä subsaharská Afrika, boli úplne vylúčené z kampane eradikácie. V roku 1976 sa kampaň eradikácie malárie úplne ukončila z dôvodu narastajúcej rezistencie na antimalarika a insekticídy, masívny pohyb populácií, obtiažne získavanie financií a nedostatočnú spoluprácu miestnych národov. Program bol oficiálne vyhlásený za neúspešný.

1.1. História malárie v Československu

V Polabí a na južnej Morave sa vyskytovala malária ešte pred 1. svetovou vojnou. Po 2. svetovej vojne bola zavlečená do mnohých okresov v českých zemiach po presene vojsk a občanov z malarických oblastí (hlavne z Rumunska). Ale nešírila sa, aj keď boli pozorované mierne epidemické vzplanutia, napr. na Strakonicku (1951).

Vážnejším zdravotníckym problémom bola malária na východnom Slovensku v období medzi obidvoma vojnami, kde bolo ohľásených až niekoľko ochorení ročne. Vyskytovala sa v súvislosti s pestovaním ryže a záplavami.

Malária bola v Československu eliminovaná koncom päťdesiatych rokov. Posledný zaznamenaný prípad autochtónnej malárie bol v roku 1958. Až v roku 1963 ohlásila Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) Československo za krajinu očistenú od malárie. Od tejto doby sú všetky diagnostikované prípady považované za importované ochorenia maláriou.

Malária je jedna z najväčších prenosových chorob sveta. V roku 2006 bolo na svete podľahnutých malárii takmer 2 milióny ľudí ročne. Hlavné majetné deti subsehrskej Afriky. Odhaduje sa, že každý deň na maláriu zomrie ďalší 3 000 ľudí a to predovšetkým detí do 5 rokov.

Okrém subsehrskej Afriky sú najviac posihnuté Indický subkontinent, výchovýchodná Ázia, amazonská oblasť Južnej Ameriky a niektoré ostrovy západného Tichomoria. Malária bola eliminovaná z USA, Porto-Rico, Jamaiky, Chile, Izraela, Libanonu, Japonska, Taiwanu, Severnej Kórey, Austrálie a Európy.

Obr. 1. Rozšírenie malárie vo svete v roku 2006



zdroj: <http://www.who.int/malaria/malariaendemiccountries.html>

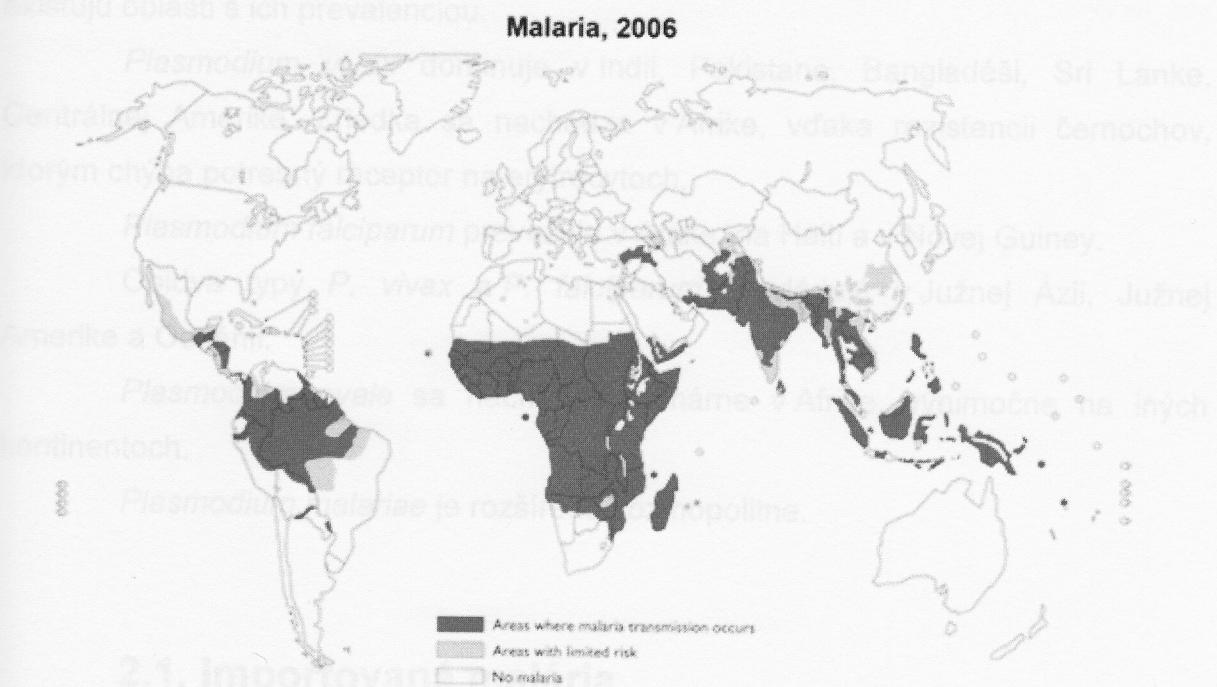
Riziko nákazy sa líši podľa lokality, viškosti, nadmorskej výšky a ročného obdobia. Vhodné podmienky na prenos malárie sú hlavne tropické a subtropické

2. VÝSKYT MALÁRIE

Malária je jedno z najrozšírenejších infekčných ochorení. Endemické oblasti malárie zahrňujú viac ako 100 krajín oblasti trópov a subtrópov, kde žije takmer polovica svetovej populácie. Každý rok sa nakazí približne 350 – 500 miliónov ľudí a nákaze podľahnú takmer 2 milióny ľudí ročne, hlavne malé deti subsaharskej oblasti Afriky. Odhaduje sa, že každý deň na maláriu zomrie asi 3 000 ľudí a to predovšetkým detí do 5 rokov.

Okrem subsaharskej Afriky sú najviac postihnuté indický subkontinent, juhovýchodná Ázia, amazonská oblasť Južnej Ameriky a niektoré ostrovy západného Tichomoria. Malária bola eliminovaná z USA, Porto Rica, Jamajky, Chile, Izraela, Libanonu, Japonska, Taiwanu, Severnej Kórey, Austrálie a Európy.

Obr. 1. Rozšírenie malárie vo svete v roku 2006



zdroj: <http://www.who.int/malaria/malariaendemiccountries.html>

Riziko nákazy sa lísi podľa lokality, vlhkosti, nadmorskej výšky a ročného obdobia. Vhodné podmienky na prenos malárie sú hlavne tropické a subtropické

oblasti, kde komár *Anopheles* je schopný prežiť a rozmnožovať sa a parazit malárie dokončiť svoj vývojový cyklus v tele komára. Malária sa obvykle nevyskytuje v nadmorskej výške presahujúcej 1 500 m.n.m., ale za priaznivých podmienok je s ňou možné sa stretnúť až do výšky takmer 3 000 m.n.m.. Kritická teplota, pri ktorej je pozastavený životný cyklus je 15 °C u *Plasmodium vivax* a 20 °C u *P. falciparum*. K nákaze dochádza najčastejšie koncom daždivého obdobia.

Podmienky v tropických a subtropických oblastiach, v ktorých sa prenos malárie neuskutoční sú:

vysoká nadmorská výška

- studenšia sezóna v niektorých oblastiach
- púšte (zahrnujúc oázy)
- niektoré oblasti Tichého oceánu, kde nie sú komáre *Anopheles* schopné prenosu malárie
- niektoré krajiny, kde bol prenos malárie úspešne potlačený eradikáciou

Aj keď je takmer nemožné presne určiť distribúciu určitého druhu *Plasmodia*, existujú oblasti s ich prevalenciou.

Plasmodium vivax dominuje v Indii, Pakistane, Bangladéši, Sri Lanke, Centrálnej Amerike. Zriedka sa nachádza v Afrike, vďaka rezistencii černochov, ktorým chýba potrebný receptor na erytrocytoch.

Plasmodium falciparum prevažuje v Afrike, na Haiti a v Novej Guiney.

Obidva typy *P. vivax* a *P. falciparum* prevládajú v Južnej Ázii, Južnej Amerike a Oceánii.

Plasmodium ovale sa nachádza primárne v Afrike, výnimcočne na iných kontinentoch.

Plasmodium malariae je rozšírené kozmopolitne.

2.1. Importovaná malária

V nemalarických oblastiach sveta neustále pribúda prípadov **importovanej malárie**. Jedná sa o ochorenie, ktoré sa po nákaze v malarickej oblasti klinicky prejaví v zemi, kde sa malária primárne nevyskytuje. Ročne na svete ochorie maláriou okolo 30 000 ľudí, z toho v Európe 10 000 a 1 200 v USA. Ochorejú

občania európskych zemí, ktorí trávia dovolenku v exotických krajinách alebo vycestujú do malarických oblastí za prácou či obchodom. Prípadne cudzinci, ktorí z rôznych dôvodov prišli z malarickej oblasti do Európy. V Európe býva ochorenie spočiatku mylne diagnostikované ako chrípka, či iné horúčkovité ochorenie a môže skončiť smrťou v priebehu niekoľkých dní.

V Českej republike bolo v posledných 10 rokoch evidovaných viac ako 200 prípadov nakazenia maláriou. V roku 2007 sa nakazilo 27 českých občanov. Všetky prípady sa týkajú importovanej malárie.

V súčasnosti sa problematika malárie neustále zhoršuje. Rozširujú sa endemické oblasti a pribúda nakazených prípadov. Hlavné príčiny sú klimatické zmeny ako globálne otepľovanie, dlhé obdobia dažďov so záplavami; narastajúca rezistencia na antimarika a insekticídy, nedostatočná zdravotná starostlivosť a zhoršujúca sa ekonomická situácia v rozvojových krajinách. Pandémie nákazy vírusom HIV odčerpáva finančné prostriedky, ktoré by mohli byť použité na riešenie problematiky malárie. V neposlednej rade zhoršuje situáciu enormný nárast cestovateľov do endemických oblastí a narastajúca imigrácia z týchto oblastí do emalarických zemí. Mortalita cestovateľov sa pohybuje od 4 – 30%.

endemické	terciána	8 – 21 dni (až 12 mesiacov)	48 hodín	trópy, subtropy, niektoré oblasti mierného pásma
endemické	terciána	8 – 21 dni (až 12 mesiacov)	48 hodín	západná Afrika, východná Indonézia, Filipíny
endemické	kvarčiana	18 – 42 dni	72 hodín	ohreñičené oblasti trópov a subtrópov (hlavne Afrika)
endemické	tropika	8 – 16 dní	nepravidelne 24 – 48 hodín	trópy celého sveta (hlavne subseaharská Afrika, juhovýchodná Ázia, Amazónia, juhozápadné Tichomorie)

3. ETIOLÓGIA A PATOGENÉZIA

Pôvodcovia malárie sú štyri druhy parazitických prvokov rodu *Plasmodium*.

P. vivax spôsobí na svete takmer 80 % ochorení, *P. falciparum* asi 15% nákaz a 5% pripadá na infekciu vyvolanú *P. ovale* a *P. malariae*. Parazity malárie sa šíria vďaka infikovaniu dvoch hostiteľov – človeka a samičky komára rodu *Anopheles*. U človeka sa vyvíja asexuálny cyklus *Plasmodií*, ktoré sa pomnožujú najprv v pečeňových bunkách, potom v erytrocytoch, ktoré ničia a vyvolávajú tri základné formy ochorenia: **terciánu**, **kvartánu** a tropickú maláriu - **tropiku**. Komár *Anopheles* zohráva úlohu vektora – prenáša infekciu z človeka na človeka. Samička komára *Anopheles* pri krmení nasaje gametocyty a v jej tráviacom systéme prebieha sexuálny cyklus *Plasmodií*. Pri ďalšom satí prenáša nákazu injikovaním sporozoitov.

Tab. 1. Prehľad pôvodcov, výskytu a inkubačnej doby malárie

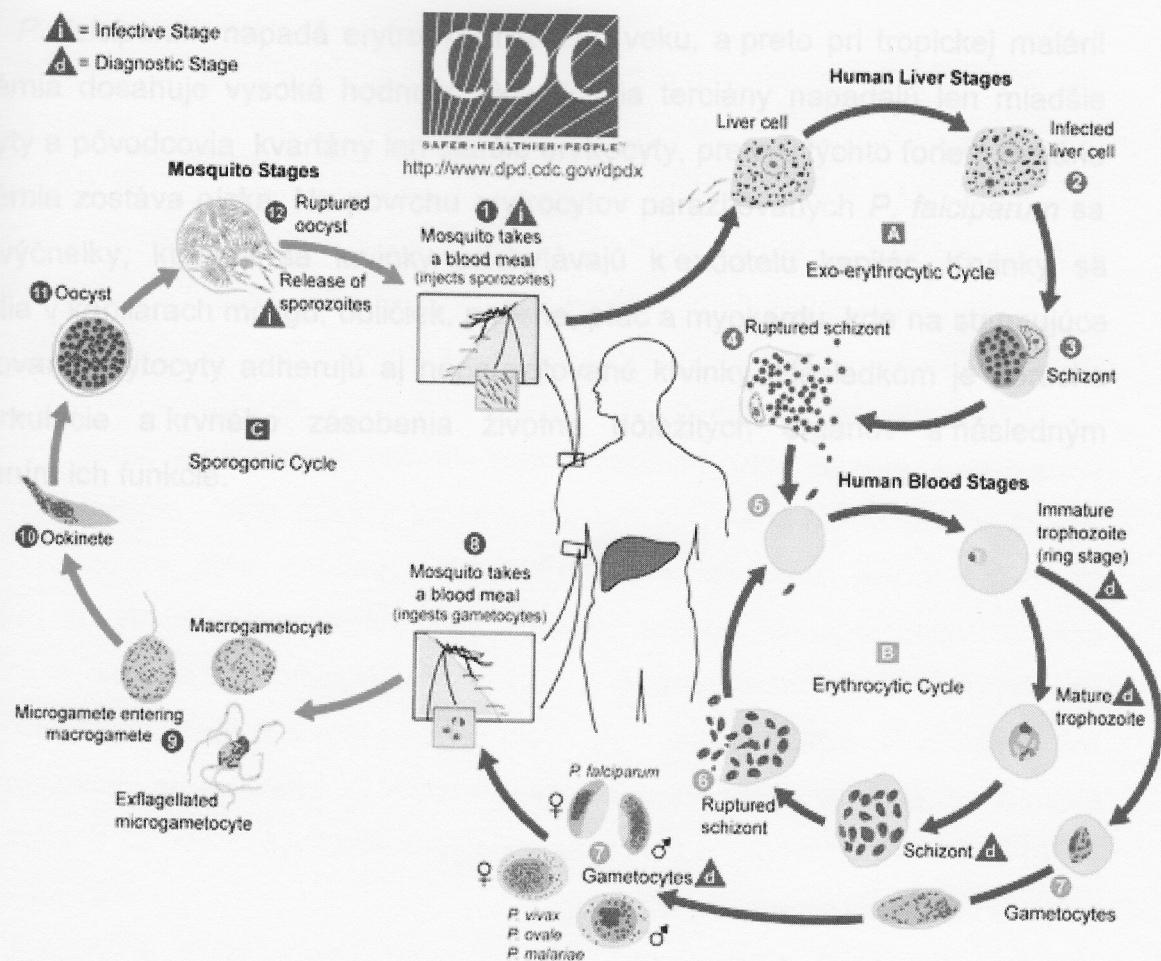
Pôvodca	Názov ochorenia	Inkubácia	Opakovanie záхватov	Výskyt
<i>Plasmodium vivax</i>	terciána	8 – 21 dní (až 12 mesiacov)	48 hodín	trópy, subtrópy, niektoré oblasti mierneho pásma
<i>Plasmodium ovale</i>	terciána	8 – 21 dní (až 12 mesiacov)	48 hodín	západná Afrika, východná Indonézia, Filipíny
<i>Plasmodium malariae</i>	kvartána	18 – 42 dní	72 hodín	ohraničené oblasti trópov a subtrópov (hlavne Afrika)
<i>Plasmodium falciparum</i>	tropika	8 – 16 dní	nepravidelne 24 - 48 hodín	trópy celého sveta (hlavne subsaharská Afrika, juhovýchodná Ázia, Amazónia, juhozápadné Tichomorie)

Vývojový cyklus plasmodií je zložitý. Pri saní infikovanej samičky komára sú do krvného obehu inokulované **sporozoity**. Rýchle sa dostávajú do pečeňových buniek, kde sa vyvíjajú na **schizonty** obsahujúce značný počet **mezoroitov** (*preerytrocytárna fáza nákazy*). Množenie plasmodií v pečeňových bunkách prebieha bez klinických prejavov.

Po 1 – 3 týždňoch merozoity opúšťajú pečeňové bunky, dostávajú sa do krvi a vnikajú do červených krviniek. V nich sa ďalej vyvíjajú prstencovité **trofozoity** a **schizonty**. Erytrocyty naplnené parazitmi sa rozpadajú a uvoľnené merozoity napadajú ďalšie krvinky (*erytrocytárná fáza nákazy*). Pri rozpade erytrocytov sa do krvi uvoľňujú metabolické produkty plasmodií, ktoré sa svojím účinkom podobajú endotoxínu gramnegatívnych baktérií. Stimulujú makrofágy k nadmernej tvorbe protizápalových cytokínov, ktoré spôsobujú horúčku a ostatné prejavy ochorenia. Množenie parazitov v erytrocytoch a následný rozpad červených krviniek prebiehajú u jednotlivých druhov malarických plasmodií s rôznou časovou periodicitou, ktorej odpovedá periodicta horúčkovitých záchvatov (terciána – 2-dňový cyklus, kvartána – 3-dňový cyklus).

Niektoré z merozoitov sa menia v **gametocyty** (samičie makrogametocyty, samičie mikrogametocyty), ktoré sa po nasatí samičkou komára ďalej vyvíjajú v jej čreve. Nasledujúce delenie parazita v tele komára sa nazýva sexuálny alebo **sporogonický cyklus** plasmodií. Splynutím mikrogametocytu a makrogametocytu vzniká pohyblivá **ookineta**, z ktorej sa vniknutím so čreva komára vyvíja **oocysta**. U zrelých oocyst praská blana, uvoľnené **sporozoity** sa dostávajú do telesných tekutín komára, sťahujú sa do slinných žliaz a slinami komára sa pri jeho satí dostávajú do ľudského tela.

Obr. 2. Schéma vývojového cyklu malárie.



zdroj: http://www.cdc.gov/malaria/biology/life_cycle.htm

U nákaz vyvolaných *P. vivax* a *P. ovale* z niektorých pečeňových schizontov vznikajú **hypnozoity**, ktoré asymptomaticky pretrvávajú v pečeňových bunkách a až po dlhšej dobe vyvolávajú ochorenie. Preto niekedy k ochoreniu terciánou dochádza až po niekoľkomesačnej inkubácii alebo sa za niekoľko mesiacov až rokov po ochorení malarické záchravy znova objavia. Tento relaps malárie je podmienený reinfekciou červených krvinek **merozoitmi** uvoľnenými z hypnozoitov. Provokujúcim faktorom vzniku relapsu malárie môže byť zmena klimatu, prechladnutie, tehotenstvo, interkurentné ochorenie, námaha, trauma, požitie nadmerného množstva alkoholu.

P. malariae hypnozoity netvorí, preto nepôsobí relapsy ochorenia. Môže však vo veľmi nízkej koncentrácií prežívať v krvnom riečisku a po mnohých rokoch

(zaznamenané prípady až 50 rokov) vyvoláť klinické príznaky označované ako rekrudescencia malárie.

P. falciparum napadá erytrocyty rôzneho veku, a preto pri tropickej malárií parazitémia dosahuje vysoké hodnoty. Pôvodcovia terciány napadajú len mladšie erytrocyty a pôvodcovia kvartány len staršie erytrocyty, preto u týchto foriem malárie parazitémia zostáva nízka. Na povrchu erytrocytov parazitovaných *P. falciparum* sa tvoria výčnelky, ktorími sa krvinky prichytávajú k endotelu kapilár. Krvinky sa hromadia v kapilárach mozgu, obličiek, pečene, plúc a myokardu, kde na stagnujúce parazitované erytocyty adherujú aj neparazitované krvinky. Následkom je porucha mikrocirkulácie a krvného zásobenia životne dôležitých orgánov s následným zlyhávaním ich funkcie.

Príkrov malárie v tropickom prostredí je možný prenos transfúziou krv osoby s parazitériom, striekačkou alebo lekárskym nástrojom kontaminovaným krvou tejto osoby, prenos transplantátom organu infikovaného deca a transplacentárny prenos od infikovanej matky na novorodenca v priebehu pôrodu. Prvých 6 mesiacov je dieťa chránené protiľátkami od matky. Vo veku 6 mesiacov sú protiľátky vyčerpané a skôr ako sa znova výtvoria, sú klinické prejavy malárie v endemických oblastach najčastejšie a ľahkosť vo veku do 5 rokov dosahuje až 10%.

Inkubačná doba závisí na druhu plasmodia a na prípadnom užívaní chumoprototypu, ktoré inkubačnú dobu predizuje. U tropiky dochádza k ochoreniu v 30% do jedného mesiaca po odchode z maláričkej oblasti, začínať čo u terciány boliem tejto doby ochorenie len 50% infikovaných osôb. U 2% osôb infikovaných terciánon vznikne ochorenie až po uplynutí jednoho roka od opusťania endemickej oblasti (neskorá primoinfekcia).

Epidemiologická situácia sa posudzuje podľa tzv. malariometrických indexov. Napr. *spionický index* udáva percento obyvateľstva, u ktorého bolo zistené zväčšenie sliziny. *Plasmodiový index* vyjadruje percento obyvateľstva s nálezom plasmodií. *Sporozitický index* označuje počet samičiek a nálezom sporozitov v slinnych žlazach. Naproti temu pod pojmom *anthropofílny index* rozumieme pomery samičiek s pozitívnu a negatívnu precipitačnou reakciou na ľudskú krv. Podľa spionického indexu odlišuje oblasť hyperendemická, mesoendemická, hyperendemická

4. EPIDEMIOLÓGIA

Zdrojom nákazy malárie je človek, v ktorého krvi kolujú gametocyty parazita. Nákazu prenáša asi 70 druhov komárov rodu *Anopheles*. Krv sajú len samice a to predovšetkým za súmraku a v noci. Nákaza býva importovaná do nemalarických oblastí buď infikovanými osobami alebo vzácnejšie infikovanými komármi prítomnými v lietadle, ktoré priletelo z malarickej oblasti. V tomto prípade môže dojsť k ochoreniu osôb, ktoré nikdy neboli v malarickej zemi, ale pobývali v blízkosti medzinárodného letiska – **letisková malária**. K prisatiu infikovaného komára a k nákaze postačí len krátkodobý pobyt v malarickej oblasti, napr. medzipristátie lietadla – **tranzitná (runaway) malária**. Vedľa nákazy prostredníctvom hmyzieho prenášača je možný prenos transfúziou krvi osobou s parazitáriou, striekačkou alebo lekárskym nástrojom kontaminovaným krvou tejto osoby, prenos transplantátom orgánu infikovaného darca a transplantárny prenos od infikovanej matky na novorodenca v priebehu pôrodu. Prvých 6 mesiacov je dieťa chránené protilátkami od matky. Vo veku 6 mesiacov sú protilátky vyčerpané a skôr ako sa znova vytvoria, sú klinické prejavy malárie v endemických oblastiach najčastejšie a smrtnosť vo veku do 5 rokov dosahuje až 15%.

Inkubačná doba závisí na druhu plasmodia a na prípadnom užívaní chemoprototypaxie, ktorá inkubačnú dobu predlžuje. U tropiky dochádza k ochoreniu v 90% do jedného mesiaca po odchode z malarickej oblasti, zatiaľ čo u terciáry behom tejto doby ochorie len 50% infikovaných osôb. U 2% osôb infikovaných terciárov vznikne ochorenie až po uplynutí jednoho roka od opustenia endemickej oblasti (neskorá primoinfekcia).

Epidemiologická situácia sa posudzuje podľa tzv. maliariometrických indexov. Napr. *splenický index* udáva percento obyvateľstva, u ktorého bolo zistené zväčšenie sleziny. *Plasmodiový index* vyjadruje percento obyvateľstva s nálezom plasmodií. *Sporozoický index* označuje počet samičiek s nálezom sporozoitov v slinných žľazách. Naproti tomu pod pojmom *antropofilný index* rozumieme pomer samičiek s pozitívou a negatívou precipitačnou reakciou na ľudskú krv. Podľa splenického indexu odlišuje oblasť hypendemická, mesoendemická, hyperendemická

(vysoký splenický index detskej populácie aj dospelých) a holoendemická (splenický index je u detí vysoký, avšak u dospelých nízky).

4.1. Komáre rodu *Anopheles*

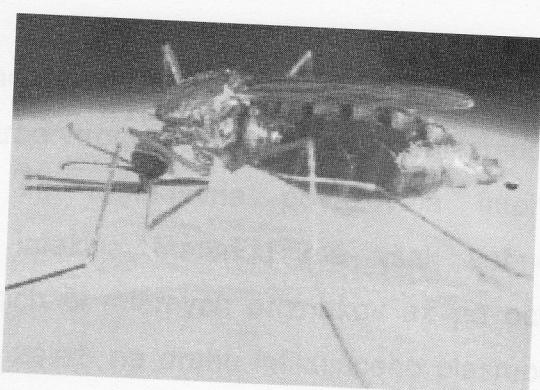
Na prenos malárie sú potrební okrem zdrojov nákazy a pôvodcov nákazy aj vnímaní jedinci a komáre rodu *Anopheles*, ktorí sa uplatňujú ako prenášači. Okrem toho sú nutné určité prírodné podmienky, umožňujúce vytvorenie vývojového cyklu plasmodií.

Komáre rodu *Anopheles* vo viac ako 400 speciích a subspeciích sú rozšírené takmer po celom svete. Larvy anofelov sa vyvíajú vo vodných nádržiach a vodných tokoch pomerne čistých, plytkých a málo zarastených rastlinstvom. Pre každú geografickú oblasť sú charakteristické určité druhy anofelov. Asi 70 druhov sa významne uplatňuje pri prenose malárie. Intenzitu prenosu malárie určuje aký druh anofelov je prítomný v určitej endemickej oblasti a v určitom čase. Nie všetky anofelely sú rovnomernými vektormi pri prenose malárie z jednej osoby na druhú. Niektoré druhy sú biologicky neschopné prenosu parazita ľudskej malárie, zatiaľčo iné druhy produkujú nadmerné množstvo sporozoitov.

Rôzne druhy anofelov sa líšia svojím charakteristickým správaním, ktoré sa odráža ako dôležitý dôsledok v úlohe vektora. Samičky komárov, ktoré vyhľadávajú človeka, sú označované ako *antrofílné*, na rozdiel od komárov *zoofílnych*, ktoré sajú na zvieratách. Tieto vlastnosti môžu byť odlišné u komárov rovnakého druhu v rôznych oblastiach a môžu sa časom meniť. Väčšina významných prenášačov vyhľadáva človeka v príbytkoch (*endofágia*) a po nasatí sa tam zdržuje (*endofília*) alebo obydlia opúšťa po nasatí krvi (*exofília*). Miestami sa uplatňujú pri prenose druhy, ktoré napádajú človeka v prírode (v ryžoviskách, lesoch...). Táto vlastnosť sa nazýva *exofágia*.

Štúdium biologických vlastností prenášačov má značný význam pre eradičiu malárie. Dôležitým biologickým faktorom je rezistencia na insekticídy. Ak sú komáre rezistentné na lokálne postrekovanie obydlí alebo ochranných posteľných sietí, výrazne to zhorší aktuálnu situáciu prenosu malárie.

Obr. 3. Antropofilný *Anopheles gambiae*, jeden z hlavných vektorov v Afrike



zdroj: <http://www.cdc.gov/malaria/biology/mosquito/index.htm>

Anofely bodajú človeka väčšinou až po západe slnka. Od svojich liahnišť dolietajú najďalej 3 km. Obvykle sa nedostanú, pokiaľ nie sú pasívne prenesení, vyššie ako 20 – 25 m. Podľa aktivity prenášačov sa deje prenos malárie v priebehu celého roka alebo v určitých ročných obdobiach.

Rizikomplikované malárie

Niekedy dni pred tzv. malaričkým záchvatom sa objavujú necharakteristické príznaky, ako sú bolesti hlavy, pocit únavy, subfebrilné teploty a u detí často hriechy. Klasický malaričký záchvat trvá 6 – 10 hodín a môžeme pozorovať studené štadium, teplé štadium a štadium potenia. Typicky, ale nie často zaznamenaný, sa záchvat objavuje každý druhý deň u terciáry a každý tretí deň u kvartáry.

Malaričký záchvat je charakterizovaný zimnicou, triásikou doprevádzanou rýchkardiou, studenou bledou pokožkou s cyanozou pier a nechlov. Táto studenosť je spôsobená periférnom vazokonstriktoriu trvajúcemu 1 – 2 hodiny.

5. KLINICKÝ OBRAZ

Z patogenetického hľadiska sa klinický obraz malárie objavuje jedine počas asexuálneho intraerytrocytárneho štátia plasmodií. Za základnú symptomatologickú trias sa odnedávna považovala intermitentná horúčka, splenomegália a anémia. Infekcia maláriou má však veľmi rôznorodú škálu symptómov, od absentujúcich či miernych príznakov až po ochorenie ohrozujúce život. Závažnosť ochorenia záleží na druhu infikujúceho plasmodia, na dosiahnutej výške parazitémie a predovšetkým na tom, či sa človek stretol s nákazou prvýkrát (primoinfekcia) alebo či sa jedná o obyvateľa malarickej oblasti, ktorý v dôsledku opakovaných nákaz (reinfekcie) získal čiastočnú imunitu (semiimunitu). Najťažší priebeh ochorenia spôsobuje *P. falciparum*, napriek tomu je malária liečiteľné ochorenie, ak je rýchlo a správne diagnostikované a liečené.

Inkubačná doba, časový úsek od uštipnutia komárom *Anopheles* až po manifestáciu prvých príznakov, sa lísi u rôznych druhov plasmodií, najčastejšie v rozsahu 7 – 30 dní. Kratšia doba bola pozorovaná najfrekventovanejšie u *P. falciparum*, dlhšia u *P. malariae*. Chemoprophylaxia u cestovateľov predlžuje inkubačnú dobu o niekoľko týždňov až mesiacov, čím maskuje manifestáciu prvotných príznakov. Preto je dôležité, aby cestovatelia vždy upozornili svojho ošetrujúceho lekára na svoj pobyt v malarickej oblasti za posledných 12 mesiacov.

Nekomplikovaná malária

Niekoľko dní pred tzv. malarickým záchvatom sa objavujú necharakteristické prodromálne príznaky, ako sú bolesti hlavy, pocit únavy, subfebrilné teploty a u detí často hnačky. Klasický malarický záchvat trvá 6 – 10 hodín a môžeme pozorovať studené štadium, teplé štadium a štadium potenia. Typicky, ale nie často zaznamenaný, sa záchvat objavuje každý druhý deň u terciáry a každý tretí deň u kvartány.

Malarický záchvat je charakterizovaný zimnicou, triaškou doprevádzanou tachykardiou, studenou, bledou pokožkou s cyanózou pier a nechtov. Táto studená fáza je spôsobená periférnou vazokonstrikciou trvajúcou 1 - 2 hodiny.

Teplota rýchlo stúpa na 39 až 40°C a je patrné značné tachypnoe. Veľmi častými sprievodnými príznakmi sú bolesti hlavy, nauzea, zvraťanie, abdominálne bolesti, neproduktívny kašeľ a niekedy aj herpes labialis. Pokožka pacienta je teplá a suchá. Táto horúčkovitá fáza trvá od 1 do 8 hodín.

Následne sa objavuje prudké profúzne potenie rúk, nôh a tváre, takže chorý sa doslova kúpe vo vlastnom pote. Teplota lyticky klesá. Táto fáza profúzneho potenia, trvajúca 1 - 5 hodín, je charakterizovaná veľkou únavnosťou, celkovou apatiou a známkami vyčerpanosti. Plynulo prechádza do apyretickej fázy, v ktorej je pacient bez teploty, avšak podráždený, pobledlý, unavený, sťažuje si na vyčerpanosť a nechutenstvo.

Medzi záchvatmi by mal byť pacient afebrilný a asymptomatický, na rozdiel od iných febrilných ochorení. U tropiky sa záchvaty dostavujú v nepravidelných intervaloch, trvajú dlhšie a horúčky môže mať aj kontinuálny charakter.

Pri fyzikálnom vyšetrení sa objavuje splenomegália, hepatomegália. Slezina je pohmatovo veľmi krehká a náhylná k ruptúre, preto sa musí palpovať veľmi opatrne. U tropiky je takmer vždy zväčšená slezina a pečeň, často je ľahký subikterus. V krvnom obrazu býva počet leukocytov v normálnych medziach, neskôr anémia z rozpadu erytrocytov. Sedimentácia červených krvinek je normálna alebo ľahko zvýšená. Koncentrácia C-reaktívneho proteínu býva stredne zvýšená a zavádzá k diagnóze bakteriálneho zápalu. Aktivita sérových aminotransferáz stúpa ľahko, nápadne však stúpa aktivita sérovej laktátdehydrogenázy uvoľňovanej z rozpadávajúcich sa erytrocytov.

O relapse hovoríme, keď je oddelený od predchádzajúcej manifestácie vyvolanej rovnakým druhom plasmodia, ale intervalom dlhším ako je normálna periodicitá paroxyzmu. Pacienti nakazení infekciou *P. vivax* a *P. ovale*, ktorí sa vyliečili po prvej epizóde, môžu trpieť prídavnými malarickými záchvatmi po asymptomatickom období trvajúcom niekoľko týždňov až mesiacov. Relapsy sa objavujú, pretože *P. ovale* a *P. vivax* majú latentné pečeňové štádium parazitov (hypnozoity), ktoré sa môžu reaktivovať. Vhodná terapia po prvom záchvate môže významne znížiť počet relapsov.

Komplikovaná malária

Ochorenie terciánov či kvartánou má benígy priebeh. Ochorenie tropikou, *P. falciparum*, môže u osôb, ktoré sa s nákazou stretli prvýkrát, znamenať ohrozenie

života. Pokiaľ nie je včas rozpoznané a liečené, dochádza niekedy behom niekoľkých dní k prudkému zhoršeniu stavu.

Ochorenie začína väčšinou búrlivo, chorí sú niekoľko dní po prvom záchvate schvátení. Spočiatku si sťažujú na neznesiteľné bolesti hlavy a často zvracajú. Postupne sa rozvíjajú poruchy vedomia, šok, známky zlyhávania obličiek, pečene, pľúc a poruchy hemokoagulácie. Tento priebeh sa označuje ako **malígna malária**. U tejto formy dochádza k napadnutiu väčšieho počtu erytrocytov. Parazitované krvinky sa hromadia v kapilárach vnútorných orgánov a narušujú mikrocirkuláciu s následnou poruchou zásobenia mozgu, pľúc, obličiek a pečene. Rozvíja sa multiorgánové zlyhávanie a krváčavá diatéza.

Pokiaľ v klinickom obraze prevažujú známky poškodenia mozgu ako poruchy vedomia (sopor, stupor, kóma), kŕče, ložiskové príznaky, meningeálne dráždenie, organický syndróm mozgu (poruchy správania, halucinácie...), obrny periférnych nervov, polyneuritický syndróm, ide o **mozgovú maláriu**.

Ťažký priebeh malárie sa manifestuje najmä kómou (cerebrálnou formou), metabolickou acidózou, ťažkou anémiou, hypoglykémiou a u dospelých, renálnym zlyhávaním a ARDS (akútnej pulmonárnej syndrómu). V tomto štádiu mortalita u liečených pacientov dosahuje 15 – 20%. Pri neliečení je komplikovaná anémia takmer vždy fatálna. K ťažkému priebehu ochorenia predisponujú kojenci a batolatá, osoby vyššieho veku, tehotné ženy a osoby po splenektómii. Po ochorení nevzniká imunita a sú možné opakované nákazy tým istým alebo iným druhom malarického plasmodia. Tiež je možná nákaza dvoma druhami plasmodia.

Tab. 2. Príznaky malígneho priebehu malárie

Klinické príznaky	Laboratórne známky
<ul style="list-style-type: none">• horúčka viac ako 40°C, kontinuálna, nereagujúca na antipyretika• porucha vedomia, kóma, epileptické kŕče• edém pľúc, respiračné zlyhanie• hypotenzia, šok• oligúria až anúria• výrazná anémia, hemoglobinúria• spontánne krváčavé prejavy• výrazný ikterus	<ul style="list-style-type: none">• systolický krvný tlak <80 mmHg• sérový kreatinín >265 µmol/l• trombocyty <30. 10⁹/l• sérový bilirubín >50 µmol/l• hemoglobín <50 g/l, hematokrit <0,15• hypoglykémia <2,2 mmol/l• acidóza, hyperlaktémia• parazitémia >2%

- úporné zvracanie či diarea

Importovaná tropika

Hlavné príznaky importovanej tropiky sú nepravidelná horúčka, úporné bolesti hlavy, artralgie, bolest v bedrách, riedka stolica a neproduktívny kašeľ. Pokiaľ ochorenie nie je včas rozpoznané a liečené, dochádza medzi 6. až 9. dňom choroby k prudkému zhoršeniu s poruchami vedomia a rozvojom šoku. Rozhodujúce pre záchrannu života je včasná diagnóza a príslušná terapia, ktorú musíme začať do 5. dňa od vzniku prvých príznakov.

Praktický lekár musí preto na maláriu myslieť pri každom horúčkovitom ochorení u osoby, ktorá v posledných týždňoch či mesiacoch pobývala v malarickej oblasti, a to aj keď užívala chemoprofylaxiu. Profylaktické užívanie antimalarik môže priebeh malárie mitigovať a predĺžiť inkubačnú dobu.

Ďalšie manifestácie malárie

Malária v tehotenstve je vážnou komplikáciou, ktorá ohrozuje matku aj plod. Môže viesť k spontánnym potratom, spôsobiť intrauterinnú rastovú retardáciu plodu či smrť plodu, predčasný pôrod, pôrod plodu s nízkou pôrodnou hmotnosťou (< 2500g), maternálnu anémiu.

V subsaharskej Afrike, endemicky najrozšírenejšej oblasti malárie, sa ročne odhaduje 400 000 prípadov ľažkej maternálnej anémie spôsobenej maláriou, z toho až 10 000 prípadov následnej mortality. 75 000-200 000 infantov zomiera ročne z dôvodu nákazy maláriou. WHO sa snaží znížiť tento počet a zabrániť infekcii hlavne *P. falciparum* pomocou zavedenia antimalarik, ochranných posteľných sietí ošetrenými insekticídami a zlepšiť manažment týkajúci sa malárie.

Malária u detí je príčinou smrti každého piateho dieťaťa v Afrike. Časté následky malárie u detí sú nízka pôrodná hmotnosť; pernamentné neurologické následky ako spasticita, slepota, epilepsia; ľažká anémia a rekurentné malarické záchvaty.

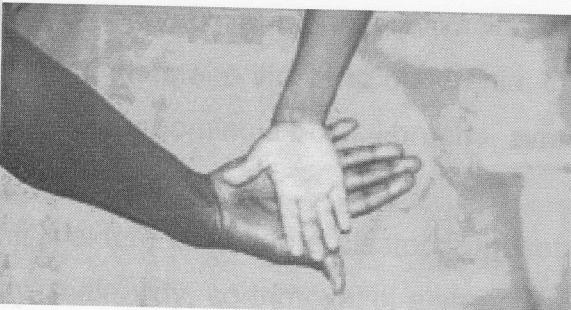
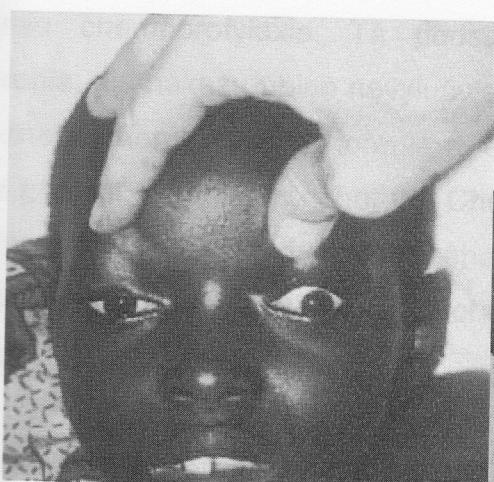
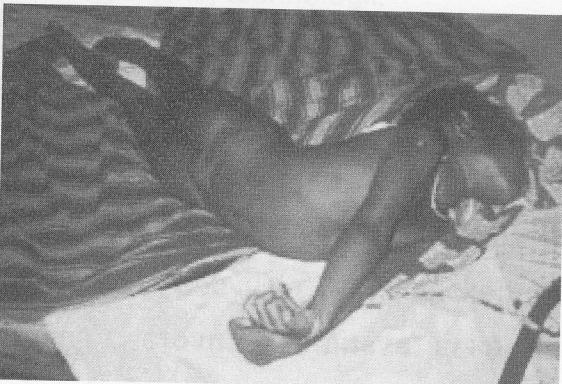
Klinický obraz malárie u detí je odlišný od dospelých. Dieťa je spočiatku nekľudné, odmieta potravu, často zvracia a až neskôr sa dostavia ataky s kontinuálnou intermitentnou teplotou sprevádzané úpornými brušnými kolikami, hnačkami, flatulenciemi. U neliečených detí sa veľmi rýchlo objavuje hepatosplenomegália. Respiračné a kardiovaskulárne komplikácie sú vzácne.

Vyše 75% úmrtí ročne postihuje subsaharskú Afriku a najcitlivejšou skupinou sú detí do 5 rokov. Tragédiou je, že väčšina týchto úmrtí je zbytočných a predvídateľných.

Obr. 4. Ohrozené ženy a deti ná kazou malárie



RBM is backing increased use of insecticide-treated mosquito nets and intermittent preventive treatment with antimalarial drugs for all pregnant women in Africa.



zdroj: http://www.rbm.who.int/cmc_upload/0/000/015/369/RBMInfosheet_4.htm

6. DIAGNÓZA MALÁRIE

Rýchla a presná diagnóza malárie podstatne zníži výskyt a uľahčí priebeh ochorenia, prípadne redukuje nepotrebné užívanie antimalarik. Diagnóza malárie sa opiera o klinický nález, ktorý je nešpecifický a záchytenie parazita v krvi postihnutých maláriou. Najbežnejšími metódami je mikroskopický nález a v poslednej dobe rýchle diagnostické testy založené na imunochromatografickej technológii.

6.1. Klinická diagnostika

Lekár ma myslieť na maláriu u každého horúčkovitého ochorenia osoby, ktorá v posledných týždňoch až mesiacoch pobývala v malarickej oblasti. Predpokladom správnej diagnózy je podrobnej cestovná anamnéza. Lekár sa páta na miesto pobytu, výskyt komárov, spôsob ochrany pred napadnutím komármami a na užívanie chemoprofylaxie. Tá podstatne znížuje výskyt a zmierňuje priebeh ochorenia, ale nákazu úplne nevylučuje. Malária môže svojimi príznakmi napodobniť najrôznejšie horúčkovité ochorenia a klinickým obrazom pripomínajúcim maláriu sa môže prejaviť rada iných ochorení. Chorí sú doporučovaní k hospitalizácii z dôvodu horúčky nejasného pôvodu, septického stavu, akútneho vírového ochorenia, chrípky alebo pneumónie. U detí v klinickom obraze často dominujú bolesti brucha, zvracanie a hnačka.

Priebeh ochorenia môžu zmierniť niektoré lieky, ktoré čiastočne pôsobia na plasmodia, napr. tetracyklyny, linkosamidy, makrolidy, co-trimoxazol alebo chinolony. Atypický klinický obraz môže byť dôsledkom zmiešanej infekcie dvoma druhmi plasmodií alebo kombinácia malárie s ďalšou infekciou. Včasné diagnostiku importovanej malárie v praxi oneskoruje nedostatočná cestovná anamnéza, mylné presvedčenie o plnej účinnosti chemoprofylaxie, niekedy dlhá inkubačná doba a neobyčajná pestroš klinických prejavov nákazy.

Tab. 3. Diferenciálna diagnostika importovanej malárie

Príznak	Ochorenie
intermitentná horúčka, záchvaty horúčky	sepsia, hnisavé ložiskové afekcie, brucelóza, viscerálna leishmanióza, návratný týfus, akútne pyelonefritída
bolest hlavy, meningeálny syndróm, porucha vedomia	meningitída, encefalitída, brušný týfus a paratýfus, horúčky dengue, leptospiroza, úpal, úzeh, cievny mozgová príhoda
bolesti brucha, zvracanie, hnačka	bacilárna úplavica, paratýfus, horúčkovitá gastroenteritída, amébový absces pečene, hepatitída, apendicitída
ikterus	vírová hepatitída, žltá zimnica, leptospiroza, cholecystitída, cholangitída
kašeľ	akútne respiračné ochorenie, chrípka, pneumónia, akútna schistosomóza
vyrážka, krváčavé prejavy	horúčka dengue, rickettsiozy, meningokokcémia, hemoragická horúčka

6.2. Parazitologická diagnostika

Diagnózu malárie potvrdí opakovane mikroskopické vyšetrenie periférnej krvi alebo rýchle diagnostické testy (RDTs = rapid diagnostic tests). Serologické metódy sú väčšinou len ľažko dostupné a praktické uplatnenie nachádzajú len pri vyšetrovaní darcov krvi. Mikroskopické metódy majú výhodu nízkej ceny, vysokej senzitivity a špecificity, ak sú hodnotené kvalifikovaným personálom. Nevýhodou RDTs je ich cenová nedostupnosť. Špecificita a senzitivita sú variabilné, ich vulnerabilita k vysokým teplotám a vlhkosti sú dôležitým obmedzením. Napriek týmto nevýhodám, RDTs testy rozširujú diagnostickú technológiu používanú pri potvrdení malárie.

Mikroskopická diagnostika

Nákazu malárie potvrdí mikroskopický dôkaz plasmodií v erytrocytoch periférnej krvi odobratej z bruška prstu alebo ušného lalôčiku, tj. z miest s hustou kapilárnom sieťou. Je možné použiť aj venóznu krv alebo krv odobratú do nezáražanlivého prostredia, ale pravdepodobný záchyt plasmodií je nižší a krv je potrebné dodať do laboratória čo najrýchlejšie, aby nedošlo k degeneratívnym zmenám v morfológii parazitov.

K nálezu plasmodií používame 2 typy krvných nálezov. Tzv. **hrubá kvapka** je vhodná k dôkazu parazitov a stanovení parazitémie. Vyšetrením hrubej kvapky je možné preukázať až 50 parazitov v 1 µl. **Tenký náter** slúži k určeniu druhu plasmodia, niektorým prognostickým znakom a tiež k stanoveniu parazitémie. Pre závažný priebeh parazitémie svedčí nález zrelých trofozoitov či schizontov a prítomnosť malarického pigmentu hemozoinu vo viac ako 5 % neutrofilov periférnej krvi. Obidva nátery sa nechajú zaschnúť pri izbovej teplote, čo najrýchlejšie sa odošlú do parazitologického laboratória a výsledok vyšetrenia môže byť známy do jednej hodiny po dodaní náteru.

Intenzita parazitémie sa hodnotí buď percentom parazitovaných erytrocytov alebo počtom asexuálnych štadií parazita v 1 µl krvi. U tropickej malárie sa parazitované krvinky hromadia v kapilárah vnútorných orgánov, a preto sa ich niekedy ani počas dlhej doby nedarí preukázať v periférnej krvi. Preto negatívny výsledok jedného vyšetrenia maláriu nevylučuje a pri podozrení je potrebné vyšetrenie behom 24 – 48 hodín niekoľkokrát opakovať a to bez ohľadu na priebeh teplotnej krvky. U semiimunných osôb sa môžeme stretnúť s *chronickou malarickou infekciou*. Prejaví sa dlhotrvajúcou asymptomatickou parazitémiou a k ľahkému záchvatu horúčky dochádza len vzácne, spravidla v súvislosti s určitou záťažou organizmu. Nález nízkej parazitémie u semiimunných osôb preto neznamená, že malária je príčinou horúčky a klinických príznakov. Môže ísť len o asymptomatickú parazitémiu zistenú v priebehu iného ochorenia.

Obr. 5. Mikroskopický obraz periférnej krvi s nálezom leukocytu a erytrocytov napadnutých *P. falciparum*



zdroj: http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/diagnosis.htm

Rýchle diagnostické testy tiež nazývané RDTs = rapid diagnostic tests, dipsticks alebo MRDDs = malaria rapid diagnostic devices sú imunochromografické testy preukazujúce v krvi špecifické malarické antigény. Stanovuje sa koncentrácia na histidín bohatého proteínu 2 (HRP-2) špecifického pre nákazu *P. falciparum* a plasmodiových enzymov laktátdehydrogenáza a aldoláza. Testy preukazujúce HRP-2 sa nehodia k sledovaniu úspešnosti terapie, pretože antigénne pretrváva až niekoľko týždňov po vymiznutí parazitémie. Testy stanovujúce plasmodiové enzymy sú pozitívne len v prítomnosti živých parazitov v krvi a dá sa s nimi sledovať úspešnosť liečby. Výsledok rýchlych diagnostických testov môže byť známy do 20 minút. Tieto testy urýchľujú diagnostiku a umožňujú diagnostikovať maláriu aj v odľahlých oblastiach s nedostupnosťou mikroskopickej diagnostiky. Nevýhodou je však ich stále vysoká cena a nedostatočná senzitivita a špecificita oproti mikroskopii. Pri diagnostike RDTs sa odporúča potvrdiť výsledok mikroskopicky. Používaním RDTs sa však výrazne zníži čas potrebný k diagnostike infikovaných pacientov.

PCR (polymerázová reťazová reakcia) umožňuje detekciu plasmodiovej DNA. Je schopná odhaliť aj mikroskopicky negatívne prípady ochorenia s nízkou parazitériou a tiež zmiešané nákazy viacerých druhov malarických plasmodií. Táto technológia je

mnohonásobne presnejšia ako mikroskopická diagnostika, ale aj výrazne drahšia a náročnejšia. Vyžaduje špecializované laboratórium s presne danými podmienkami.

Serológické vyšetrenia stanovujú IgG-protilátky proti *P. falciparum* a *P. vivax* technikou ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) alebo IFA (indirect immunofluorescence). Serológia nemá žiadny význam pre včasné diagnostiku akútneho ochorenia, ale môže neskôr objasniť etiológiu malárii pripomínajúceho ochorenia alebo overiť profesijnú nákazu získanú behom predchádzajúceho pobytu v zahraničí.

Testy na rezistenciu antimalarik sú testy skúmajúce určité zložky antimalarik neodpovedajúce na parazitov. Používajú sa dve laboratórne metódy: in vitro testy, kde parazity rastú na kultúre s vyššou prítomnosťou antimalarik a molekulárna charakterizácia, ktorá označením molekúl predpovedá rezistenciu. Táto metóda je ešte stále vo výskume.

Príprava na chemoprotektívnu terapiu musí byť správna. Výber antimalárika záleží na typu infikujúceho plasmodia, na oblasti, kde došlo k nákaze (výskyt rezistencia na antimalarik), a na prítomnosť klinických alebo laboratórnych známok malárskeho ochorenia. Je nutné vedieť, akú chemoprototypaxu užíval infikovaný a či už nebol antimalarikom liečený. Pokiaľ počasne užívať ďalšiu chemoprototypaxu, predpokladá sa rezistencia a k liečbe sa zvolí iné antimalarikum. Overime si, či nie je niktorej antimalarikum u chorého kontraindikované alebo zlo tolerované. Dbáme na súčasné liečenie, s prihlásnutím na telesnú hmotnosť. Doporučená dávka sa vyjadruje v gramovej bázy (napr. pri chloroguine, mefloquine alebo primaquine) alebo v podobe mg (napr. pri chinine).

Perorálne antimalarika sa nedostatočne vstrebávajú pri zvrácaní, horecku a žaludeku. Ak vyvráti chorí liek behom 30 – 60 minút po aplikácii, podá sa znova zmenšená dávka antimalarika. Antimalarikum sa nikdy nepodáva malačno. Po aplikácii orálnego antimalarika dochádza behom 48 – 72 hodín ku zvýšeniu horúčky, zlepšeniu stavu a výraznému poklesu parazitérne. Pokiaľ nedocházlo k zlepšeniu, bolo použité nevhodné antimalarikum alebo bol použitý správny liek nevhodnou zložkou pestou či v nedostatočnej dávke alebo je pôvodca ochorenia na užitočné antimalarikum rezistentný. Príčinou nedostatočnej terapeutickej odpovedi a zlepšeniu horúčky môže byť výnik niektoréj z komplikácií (napr. pneumonie,

7. TERAPIA IMPORTOVENEJ MALÁRIE V ČR

Predpokladom úspešnej liečby je včasná a presná diagnóza a včasné podanie účinného **antimalariaka**. Je potrebné vedieť, či sa u chorého jedná o tropickú alebo netropickej maláriu (terciánu alebo kvartánu) a aká vysoká je parazitémia. V nemalarických oblastiach sa prítomnosť plasmodií vo viac ako 2 % červených krvinek považuje za malígnny priebeh ochorenia. Chorí s malarickou primoinfenciou sa hospitalizujú. Ambulantne sa liečia osoby pochádzajúce z malarických oblastí, u ktorých je dôvodný predpoklad semiimmunity (ich pobyt mimo malarickú oblasť netrval dlhšie ako tri roky). Ambulantne je tiež možné liečiť českých občanov s bezpečne preukázanou terciánou, a to za predpokladu sledovania ich klinického stavu a parazitémie.

Chorí sa hospitalizujú spravidla na infekčnom oddelení, ktoré spolupracuje s parazitologickým laboratóriom, má k dispozícii potrebné lieky a v priebehu maligneho priebehu zaistí intenzívnu starostlivosť. Voľba antimalarika záleží na druhu infikujúceho plasmodia, na oblasti, kde došlo k nákaze (výskyt rezistencia na antimalarika), a na prítomnosť klinických alebo laboratórnych známok maligneho priebehu. Je nutné vedieť, akú chemoprototypiu užíval infikovaný a či už nebol antimalarikom liečený. Pokiaľ poriadne užíval účinnú chemoprototypiu, predpokladá sa rezistencia a k liečbe sa zvolí iné antimalarikum. Overíme si, či nie je niektoré antimalarikum u chorého kontraindikované alebo zle tolerované. Dbáme na správne dávkovanie s prihliadnutím na telesnú hmotnosť. Doporučená dávka sa vyjadruje v podobe bázy (napr. pri chloroquine, mefloquine alebo primaquine) alebo v podobe soli (napr. pri chiníne).

Perorálne antimalarika sa nedostatočne vstrebávajú pri zvracaní, hnačke a tiež pri šoku. Ak vyvráti chorí liek behom 30 – 60 minút po aplikácii, podá sa znova polovičná dávka antimalarika. Antimalarikum sa nikdy nepodáva nalačno. Po aplikácii účinného antimalarika dochádza behom 48 – 72 hodín ku zníženiu horúčky, zlepšeniu stavu a výraznému poklesu parazitémie. Pokiaľ nedošlo k zlepšeniu, bolo podané nevhodné antimalarikum alebo bol použitý správny liek nevhodnou aplikačnou cestou či v nedostatočnej dávke alebo je pôvodca ochorenia na užité antimalarikum rezistentný. Príčinou nedostatočnej terapeutickej odpovedi a pretrvávaní horúčky môže byť vznik niektoej z komplikácií (napr. pneumónie,

infekcie močových ciest atď.) alebo zmiešaná nákaza malárií a ďalších infekčných ochorení.

Antimalariaka pôsobia na rôzne štádia malarických parazitov. K odstráneniu horúčkovitých záchvatov sa používajú schizontocidné antimalarika účinkujúce na krvné schizonty. Sú to chloroquin, chinín, mefloquin, atavaquon a artemisiny. Pomalý schizontocidný účinok majú tiež sulfonamidy, sulfony, proguanil a niektoré antibiotika, predovšetkým tetracyklíny a linkonsamidy. K prevencii relapsov terciány sa používa primaquin, ktorý pôsobí na hypnozoity pretrvávajúce v hepatocytoch. Prehľad antimalarik dostupných v ČR a ich dávkovanie podáva tabuľka 4. Vedľajšie účinky a ich kontraindikácie obsahuje tabuľka 5.

Tab. 4. Antimalarika užívané v ČR k liečbe importovanej malárie

Antimalarikum PRÍPRAVOK	Dávka pre dospelých	Dávka pre deti
chloroquin DELAGIL tbl. 150 mg báze)	600 mg báze a ďalej za 6, 24, 48 hod. 300 mg báze po dobu 3 dní	10 mg/kg a ďalej 5mg/kg 3 dni
mefloquin LARIAM tbl., MEPHAQUIN tbl. (250 mg báze)	750 mg, za 6 až 8 hodín 500 mg a pri telesnej hmotnosti >60 kg za ďalších 6 až 8 hodín ešte 250 mg	25 mg/kg v 1 až 2 dávkach 1 deň
chinín sulfát (per os)	3 x 600 mg soli/deň po 8 hodinách 3 – 7 dní (vždy v kombinácii s doxycyklinom)	25 mg/kg/deň v 3 dávkach 3 – 7 dní (v kombinácii s doxycyklinom alebo klindamycinom)
chinín dihydrochlorid (i.v.)	nárazová dávka 20 mg/kg behom 4 hodín, potom 10 mg/kg každých 8 hod. (max. dávka 1,8 g/deň) 3 – 5 dní	nárazová dávka 20 mg/kg behom 4 hodín, potom 10 mg/kg každých 8 hodín 3 – 5 dní
atavaquon a proguanilom MALARONE tbl. (250 mg + 100 mg)	4 tbl./deň v 1 až 2 dávkach 3 dni	1 – 4 tbl./deň podľa telesnej hmotnosti (deťom s m > 11 kg) 3 dni
doxycyklin DEOXYMYKOIN tbl.	2 x 100 mg/deň 7 dní (v kombinácii s chinínom)	2 mg/deň 7 dní (v kombinácii s chinínom)

(100 mg)		
klindamycin DALACIN cps. (150, 300 mg)	3 x 450-600 mg/deň 5 – 7 dní (v kombinácii s chinínom)	15 – 25 mg/kg/deň v 3 dávkach 5 – 7 dní (v kombinácii s chinínom)
primaquin PRIMAQUINE tbl. 15 mg báze (protirelapsová liečba terciáry)	15 – 30 mg báze/deň 14 dní	0,25 – 0,5 mg báze/kg/deň (max. denná dávka 30 mg) 14 dní od 3 rokov veku

zdroj: Staňková,M., Marešová,V., Vaništa,J.: Repetorium infekčných nemocí, Triton, 2008, str. 128

Tab. 5. Vedľajšie účinky a kontraindikácie antimalarik

Antimalarikum	Vedľajšie účinky	Kontraindikácie
chloroquin	nauzea, zvracanie, hnačka, bolesti hlavy, vyrážka, pruritus, zhoršenie psoriázy, porfýria	epilepsia, retinopatia, porfýria, poruchy kvotvorby, myastenie, liečba inhibitormi aminooxidáz
proguanil	nauzea, zvracanie, ulcerózna stomatitída	precitlivenosť na proguanil
mefloquin	nauzea, zvracanie, hnačka, bolesti hlavy, nespavosť, depresie, poruchy koordinácie a rovnováhy, bradykardie, zvýšenie účinku perorálnych antikoagulancií	epilepsie, duševné choroby, 1. trimester tehotenstva, poruchy vedenia vzruchov v srdeci, liečba digitoxínom, β -blokátormi, blokátormi vápnikových kanálov
chinín	horká chuť v ústach, hučanie v ušiach, zhoršenie sluchu, rozmazané videnie, nauzea, zvracanie, arytmie, hypoglykémie	fibrilácie sieni, neuritída nervus opticus, bradyarytmie, myastenie
atovaquon s proguanilom	nauzea, hnačka, bolesti hlavy	ťažká nedostatočnosť obličiek, tehotenstvo (dosiaľ málo skúseností)
doxycyklin	nauzea, zvracanie, hnačka, fotosenzitivita, kandidóza slizníc,	tehotenstvo, deti do 8 rokov

	zvýšenie účinku perorálnych antikoagulancií a antidiabetík, znížený efekt perorálnej antikoncepcie	
primaquine	nauzea, zvracanie, methenglobinémie, leukopénia, hemolýza	deficit glukóza-6-fosfodehydrogenázy, poruchy krvotvorby, tehotenstvo, laktácia

Zdroj: Beran,J., Vaništa,J., et al.: Základy cestovního lékařství, Galén, 2006, str. 135

7.1. Rezistencia na antimalarika

Vo väčšine malarických oblastí sveta nie je účinná liečba všeobecne dostupná. V rozvojových zemiach rada chorých buď vôbec nie je liečená alebo sa lieči nedostatočne účinný liečivom. Ak sa užije účinný liek, často sa podáva v nedostatočnej dávke, po nedostatočne dlhú dobu a niekedy zbytočne, pokiaľ sa nejedná o maláriu. Táto skutočnosť spolu so spontánou genetickou mutáciou prispievajú k celosvetovému nárastu rezistencie plasmodií na antimalarika.

Rezistencia znamená schopnosť plasmodií prežiť a množiť sa navzdory aplikácii a dostatočnému vstrebaniu antimalarika v dávke, ktorá obvykle vedie k eliminácii parazita. Rozoznávajú sa tri stupne rezistencie.

Tab. 6. Stupeň rezistencie na antimalarika

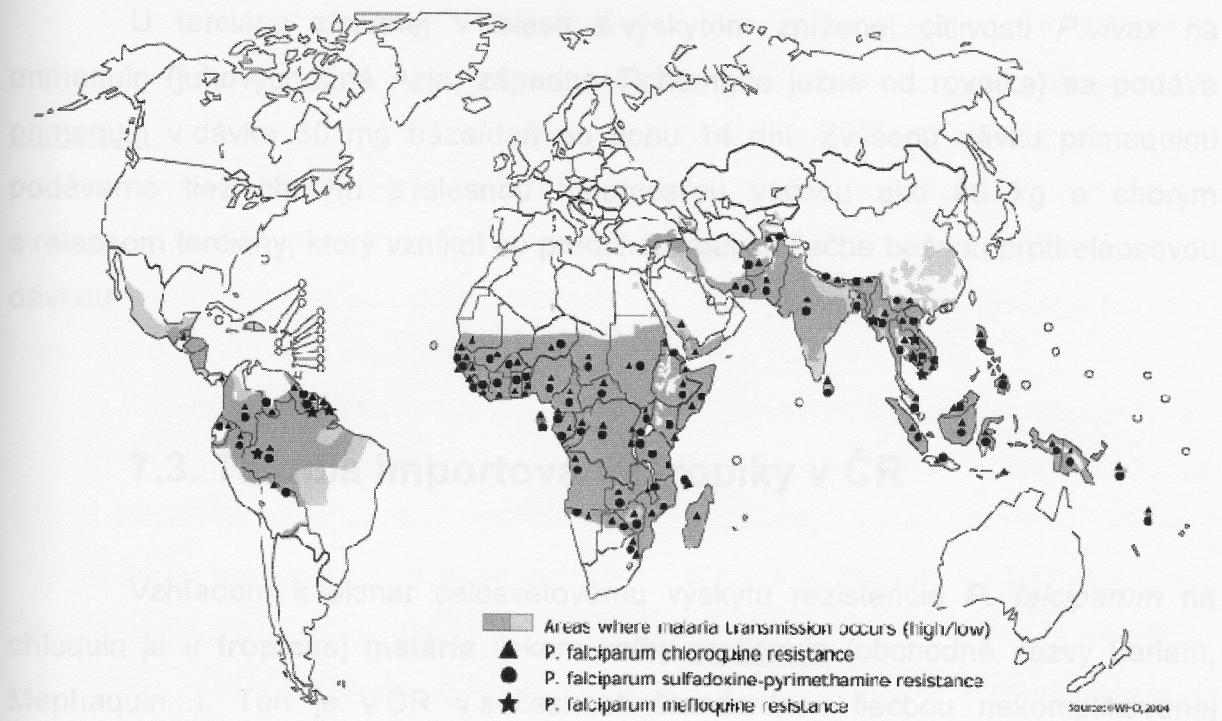
Stupeň rezistencie	Definícia
S (citlivosť)	asexuálne štádia parazita vymiznú z krvi do 7. dňa po zahájení liečby a behom 28 dní sa v krvi znova objavia
R (rezistencia)	
RI	asexuálne štádia prechodne vymiznú, ale znova sa objavia medzi 7. a 28. dňom
RII	asexuálne štádia nevymiznú, ale behom 48 hodín sa ich počet zníži o viac ako 75 %
RIII	asexuálne štádia klesnú o menej ako 25 % alebo ich počet dokonca stúpa

Rezistencia sa objavila na všetky druhy antimalarik okrem derivátov artemisinu. Rezistencii sa dá predísť kombináciou antimalarik založených na rôznych mechanizmoch a pod presným dohľadom dávkovacieho režimu.

V šesťdesiatych rokoch minulého storočia sa objavila rezistencia *P. falciparum* na chlorochin, ktorý bol do tej doby plne účinným, bezpečným a ľahko dostupným liekom. Rezistencia sa rozšírila do väčšiny malarickej oblasti. V súčasnosti sa chlorochin používa na liečbu tropiky len v Strednej Amerike severne od Panamského prieplavu, v Karibiku a niektorých krajinách Stredného východu. Neskôr sa objavila rezistencia *P. falciparum* na kombináciu pyrimethaminu so sulfadoxinom (prípravok Fansidar), rezistencia na mefloquin a tiež znížená citlivosť na chinín. Kmene *P. falciparum* so zníženou citlivosťou na chinín sa vyskytujú ložiskovo v juhovýchodnej Ázii, strednej Afrike a v amazonskej oblasti. Preto chinín podávame vždy v kombinácii s ďalším antimalarikom. Znížená citlivosť *P. falciparum* na mefloquin sa vyskytuje predovšetkým v pohraničných oblastiach Thajska, vo Vietnamie, v Indonézii, na Filipínach, v niektorých štátoch Afriky a v Amazónii. Rezistencia na kombináciu atovaquonu s proguanilom bola zatiaľ pozorovaná len ojedinele v západnej Afrike. V niektorých oblastiach sa vyskytujú multirezistentné kmene *P. falciparum*, ktoré sú odolné najmenej na dve antimalarika s odlišnou chemickou štruktúrou.

Pribúda tiež správ o zníženej citlivosti *P. vivax* na chloroquin a primaquin a to predovšetkým na niektorých indonézskych ostrovoch, v niektorých oblastiach Indie, Thajska a Južnej Ameriky. Malarické plasmodia sú dnes predovšetkým rezistentné na pyrimethamin aj proguanil, a preto sa tieto antimalarika v monoterapii už nepoužívajú.

Obr. 6. Výskyt rezistencie *P. falciparum*, 2004



7.2. Terapia importovanej terciáry a kvartáry v ČR

U terciáry a kvartáry je liekom voľby chloroquin (obchodné názvy Delagil, Aralen, Resochin, Novaquine, Avlochlor...). Dospelému podávame 1. deň 600 mg, za 6. hodín 300 mg a v ďalších dvoch dňoch vždy 300 mg bázy denne. Pokiaľ sa chorý skoro nevracia do malarickej oblasti, protizáchvatová liečba terciáry sa doplní protirelapsovou kúrou primaquinom v dávke 15 mg báze/deň podávanej po dobu 14 dní. Pred zahájením liečby primaquinom sa vždy vyšetri aktivita glukóza-6-fosfodehydrogenázy erytrocytov, pretože u osôb s deficitom tohto enzymu podanie primaquinu môže vyvolať hemolýzu.

Pri neznášanlivosti chloroquinu alebo u terciáry so zníženou citlivosťou na chloroquine je možné k liečbe použiť mefloquin alebo kombináciu atoquonu

s proguanilom. V obidvoch prípadoch je nutné protizachvatovú terapiu doplniť protirelapsovou kúrou.

U terciáry získanej v oblasti s výskytom zníženej citlivosti *P.vivax* na primaquin (juhovýchodná Ázia, západne Tichomorie južne od rovníka) sa podáva primaquin v dávke 30 mg báze/deň po dobu 14 dní. Zvýšenú dávku primaquinu podávame tiež chorým s telesnou hmotnosťou väčšou ako 80 kg a chorým s relapsom terciáry, ktorý vznikol po predchádzajúcej liečbe bežou protirelapsovou dávkou.

7.3. Terapia importovanej tropiky v ČR

Vzhľadom k takmer celosvetovému výskytu rezistencie *P. falciparum* na chloquin je u **tropickej malárie** liekom voľby mefloquin (obchodné názvy Lariam, Mephaquin...). Ten je v ČR v súčasnosti štandardnou liečbou nekomplikovanej tropiky u osôb s negatívnou neuropsychiatrickou anamnézou a s parazitémiou nepresahujúcou 2 – 3 %. Dospelému podávame 750 mg, za 6 hodín 500 mg a u chorých s telesnou hmotnosťou presahujúcou 60 kg za 12 hodín po začiatku liečby ešte 250 mg.

Kontraindikáciou je precitlivenosť na mefloquin, epilepsia a psychické poruchy, blokády vedenia vzruchov v myokarde a prvý trimester tehotenstva.

Vždy je treba pamätať na liekové interakcie: koncentrácie mefloquinu a tiež chinínu zvyšujú súčastné podávanie ketokonazolu, ktorý inhibuje cytochróm P450. Podávanie mefloquinu naopak zvyšuje účinok perorálnych antikoagulancií a hypoglykemik. Pred doporučením mefloquinu je treba sa pýtať na súčasnú klientovu medikáciu. V priebehu profylaxie by si cestovateľ nemal sám nasadzovať žiadne lieky.

K liečbe **nekomplikovanej tropiky** je tiež možné užiť perorálny chinín v kombinácii s doxycyklinom (u tehotných a deti s klindamycinom) alebo prípravok Malarone. Ide o kombinovaný liek, kde 1 tbl. obsahuje 250 g atovaquanu a 100 g proguanilu. Dospelým podávame 4 tbl. denne v 1 – 2 dielnych dávkach s jedlom počas troch dní. Malarone sa používa u chorých, u ktorých je podávanie mefloquinu kontraindikované alebo ide o tropiku rezistentnú na mefloquin.

Nikdy ho nepodávame spolu s tetracyklinmi, pretože tie výrazne znižujú koncentráciu atovaquaru.

Tropiku spôsobenú *P. falciparum* so zníženou citlivosťou na mefloquin je možné liečiť kombináciou mefloquinu s doxycyklinom, chinínu s doxycyklinom alebo prípravkom Malarone. V niektorých európskych zemiach je pre liečbu nekomplikovanej tropiky rezistentnej na chloroquin aj mefloquin k dispozícii prípravok Riamet. Ide o kombinované antimalarikum obsahujúce v 1 tbl. 20 mg artemetheru a 120 mg lumefantrinu. Podáva sa denne 2krát 4 tbl. v 8 hodinovom intervale po dobu troch dní.

Chorí s **malígnou maláriou** sa liečia ne jednotke intenzívnej starostlivosti. Liekom voľby je chinín aplikovaný intravenózne. Začína sa nárazovou dávkou: buď 20 mg soli na kg telesnej hmotnosti v infúzii 5 % glukózy trvajúcej 4 hodiny alebo 7 mg soli na kg telesnej hmotnosti sa aplikuje infúznou pumpou behom 30 minút. Ďalej sa pokračuje dávkou 10 mg/kg v 4 hodinovej infúzii aplikovanej po 8 hodinách. Maximálna denná dávka je 1,8 g soli. Od 3. dňa liečby je denná dávka o tretinu až polovicu znižovaná a čo najrýchlejšie sa prejde na perorálnu liečbu (chininum sulfuricum 600 mg 3krát denne). Nárazová dávka sa neaplikuje chorým, ktorí v posledných 24 hodinách už užívali chinín alebo mefloquin. Chinín sa podáva vždy v kombinácii s doxycyklinom. U detí do 8 rokov a tehotných žien sa namiesto doxycyklinu užíva clindamycin.

Liečba chinínom sa ukončí akonáhle vo dvoch náteroch odobratých v intervaloch 24 hodín nie sú prítomné asexuálne štádia plasmodií. Pokiaľ nie je k dispozícii parenterálny prípravok chinínu, je možné použiť chinidin glukonát v dávke 24 mg soli (15 mg báze) na kg hmotnosti aplikovaný v 4 hodinovej infúzii za trvalej monitorizácií elektrokardiogramu. Ak dojde k predĺženiu intervalu QT o viac ako 25 % pôvodnej hodnoty, infúziu chinidinu dočasne prerušíme. Ďalej sa pokračuje dávkou 12 mg soli (7,5 mg báze) na kg hmotnosti aplikovanou každých 8 hodín v infúzii trvajúcej 4 hodiny. Akonáhle je pacient schopný prijímať antimalarikum ústami, prejde sa na perorálnu liečbu chinínom.

V niektorých malarických oblastiach sa k liečbe malígnej malárie užívajú prípravky artemisinu, ktoré znižujú parazitému rýchlejšie ako chinín. K intravenóznej aplikácii sa používa artesunát (prvá dávka 2,4 mg/kg hmotnosti, za 12 hodín a ďalej 2. – 5. deň 1,2 mg/kg hmotnosti), ktorý sa vždy kombinuje s ďalším antimalarikom, napr. s doxycyklinom.

Telesná teplota chorých by mala byť udržovaná pod 38°C a mal by byť monitorovaný stav vedomia, diuréza, hodnoty pulzu a krvného tlaku. Sleduje sa krvný obraz, hemokoagulácia, obličkové a pečeňové funkcie, parametre acidobazickej a hydrominerálnej rovnováhy, glykémie a elektrokardiogramu. U neimunných chorých s parazitériou presahujúcou 30 % alebo chorých s parazitériou vyššou ako 10 % a s klinickými príznakmi malígnej malárie WHO doporučuje zvážiť prevedenie výmennej transfúzie krvi alebo erytrocytaferézu.

Úspešnosť liečby malárie sledujeme stanovením parazitémie až do vymiznutia asexuálnych foriem z periférnej krvi. V prvých 24 hodinách liečby môže parazitémia ešte stúpať, ale jej vzostup po 36 – 49 hodinách od počiatku liečby znamená zlyhanie terapie. Parazitériu je tiež potrebné kontrovať 7. a 28. deň po ukončení liečby, aby sa včas odhadla rekrudescencia v dôsledku zníženia citlivosti vývolávajúceho plasmodia na užité antimalarikum. Laboratórnou známkou úspešnej liečby je tiež zvyšovanie hodnoty trombocytov a pokles aktivity sérovej laktátdehydrogenázy. V rekovalessencii sa sleduje miznutie splenomegalie, ústup anémie a normalizácia funkcie obličiek a pečene. Chorého je potrebné upozorniť na skutočnosť, že ochorenie nezanecháva imunitu a že v prípade ďalšieho výjazdu do malarickej oblasti musí dodržovať doporučenú profylaxiu. Osoby, ktoré prekonali maláriu, sa vyradzujú z darcovstva krvi. Ochorenie podlieha hláseniu.

8.1. Expozičná profylaxia

Expozičná profylaxia bráni príemu infikcii komára do potrebného obmedzenej pohybovanku vede po západie slnka do východu slnka, nenosí odev s veľkou hrdlou, nepriehľadnú, ktorá dlhá rukavu a nohavice, nekrýva kožu čestnú tepelentným prostriedkom, aplikáciu repelantu osprávovať po kúpe, sprchovaní, až počasnom – potenciálneho – miešania a snáše – zhlásiť komárov – pomocou insekticidných prostriedkov, okna a dvere zabezpečiť sieťami, ľahko – opatrnú impregnovanou moskytiérnu, nespoužívať voňavé medaily, parfumy, pleťové prípravky (ktoré priťakávajú komárov), bývanie voliť do najčastej od lietinská komárov a expozičnú profylaxiu prevádzkať aj v príbehu chemomonitoringu.

8. PROFYLAXIA MALÁRIE CESTOVATEĽOV

Nákaze maláriou sa dá predísť dodržovaním profylaktických opatrení. Tieto opatrenia môžeme rozdeliť na **expozičnú profylaxiu**, tj. ochranu pred prisatím infikovaného komára a na **chemoprofylaxiu**, tj. užívanie profylaktických dávok antimalarik. Takisto netreba zabúdať na **poučenie cestovateľa**, to znamená, že všetky osoby cestujúce do malarickej oblasti musia byť podrobne poučené o spôsobe nákazy, príznakoch ochorenia, možnosti ochrany pred nákazou so zdôraznením, že malária môže ohroziť život cestovateľa.

WHO vydala pravidlá ABCD, ktoré by mal cestovateľ do malarickej oblasti dodržovať.

A = be Aware

- uvedomovať si riziko, inkubačnú dobu a hlavné symptómy malárie

B = Bitten by mosquitoes

- vyhnúť sa poštípaniu komármu hlavne po západe slnka

C = Chemoprophylaxy

- užívať potrebné antimalarika na potlačenie infekcie

D = immediate Diagnosis and treatment

- okamžité pátranie po diagnóze a terapii, ak sa objaví horúčka týždeň po vstupe do malarickej oblasti alebo do troch mesiacoch po jej opustení

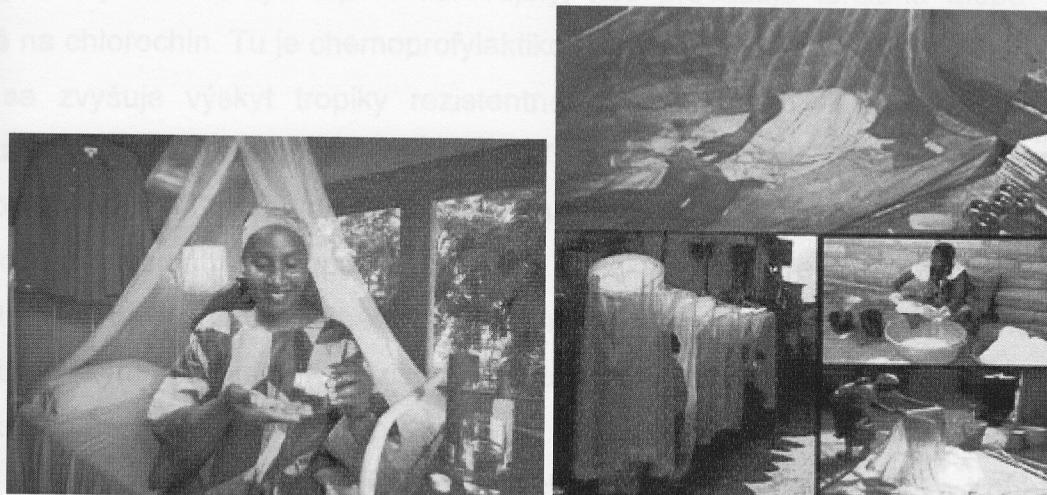
8.1. Expozičná profylaxia

Expozičná profylaxia bráni prisatiu infikovaného komára. Je potrebné obmedziť pohyb vonku v dobe po západe slnka do východu slnka, nenosíť odev svetlej farby, nepriliehajúci k telu, dlhé rukávy a nohavice, nekrytú kožu ošetriť repelentným prostriedkom, aplikáciu repellentu opakovať po kúpeli, sprchovaní, či profúznom potení, obytnú miestnosť a spálne zbaviť komárov pomocou insekticídnych prostriedkov, okna a dvere zabezpečiť sieťami, lôžko opatríť impregnovanou moskytiérou, nepoužívať voňavé mydlá, parfumy, pleťové prípravky (vône prilakávajú komáre), bývanie voliť čo najďalej od liahniska komárov a expozičný profylaxiu prevádzkať aj v priebehu chemoprofylaxie.

Z **repelentov** sa najviac využívajú prípravky obsahujúce diethyl-3-methylbenzamid (označovaný ako DEET), pre dospelých v koncentráции 10 – 35 % a pre deti do 10 %. Repelent sa aplikuje len na kožu exponovanú komárom a neaplikuje sa na odev, na poranenú či podráždenú kožu, na spojivky ani na sliznice. Po návrate do miestnosti zbavenej komárov je potrebné vždy repellent zmyť vodou a mydlom. DEET narušuje umelá vlákna a plasty a môže poškodiť napr. okuliare, plastové hodinky alebo umelé očné šošovky. Účinnosť súčasne aplikovaných fotoprotektív sa znižuje až o jednu tretinu. Nepoužíva sa u kojencov a v prvom trimestri gravidity. U detí do 5 rokov sa používa len s veľkou opatrnosťou. Novším prípravkom je picaridin označovaný ako Bayrepel (Autan). Nepoškodzuje umelé hmoty a je možné ho použiť aj u detí od 2 rokov. Pri aplikácii všetkých repellentov sa musí postupovať podľa doporučenia výrobcu.

Z **insekticíd**, látok hubiacich hmyz, sa v ochrane pred maláriou najčastejšie používajú syntetické pyretroidy permethrin, deltamethrin aj. Aplikujú sa v podobe sprejov, horením tzv. sviečok proti komárom alebo ako vankúše odparované v elektrickom odparovači. Sú vhodné k osetreniu odevov alebo k impregnácii moskytiéry. Priamo na kožu sa neaplikujú.

Obr. 7. Profylaxia cestovateľov – ochranné posteľné siete, repellent, insekticídny sprej, antimalariaka a dlhé rukávy.



zdroj: <http://www.cdc.gov/malaria/travel/index.htm#protectyourself>

8.2. Chemoprophylaxis

Chemoprophylaxis spočíva v pravidelnom užívaní profylaktickej dávky účinného antimalaria. Pri doporučení chemoprophylaxie je potrebné zhodnotiť nasledujúce skutočnosti:

1. Riziko nákazy v mieste cestovateľovho pobytu (sezónnosť výskytu, intenzita prenosu, podiel tropickej malárie, výskyt rezistencie pôvodcu na antimarialika)
2. Dĺžka a program pobytu (v meste alebo na dedine, v nízine alebo vo vysokých horách, nutnosť pobytu v nočných hodinách)
3. Vek a zdravotný stav cestovateľa. Malária viac ohrozuje kojencov, tehotné ženy a osoby vyššieho veku. Zvýšené riziko komplikácií je u chorých s chorobami srdca, plúc, obličiek, u diabetikov a u osôb po splenektómii. Vedľajšie účinky chemoprophylaxie sú častejšie u alergikov a u osôb, ktoré trvalo užívajú lieky.
4. Vedľajšie účinky a kontraindikácie navrhovaného antimalaria a jeho interakcie so súčasne podávanými liekmi.
5. Dostupnosť zdravotnej starostlivosti v mieste pobytu.

SZO rozdelila malarické oblasti do štyroch skupín. V prvej skupine sú oblasti s minimálnym až zanedbateľným rizikom nákazy, kde sa chemoprophylaxis nedoporučuje. V druhej skupine sú krajiny, kde prevažuje terciána alebo tropika citlivá na chlorochin. Tu je chemoprophylaktikom chloroquin. V tretej skupine sú oblasti, kde sa zvyšuje výskyt tropiky rezistentnej na chloroquin. K profylaxii sa podľa intenzity výskytu rezistencie používa buď kombinácia chloroquinu s proguanilom alebo mefloquin. Do štvrtnej skupiny sa zaraďujú zeme s vysokým rizikom nákazy chloroquin-rezistentnou tropikou a oblasti s nízkym až stredným rizikom nákazy rezistentnej na viacero antimarialik. Tu je možné k profylaxii použiť v závislosti na mieste výskytu a charakteru rezistencie meflochiny, atovaquon s proguanilom alebo doxycyklinom.

Na základe zváženia všetkých týchto skutočností antimalaria doporučíme alebo neporučíme. Cestovateľa treba upozorniť na správne užívanie antimalaria v teplom klíme, na možné vedľajšie účinky a predovšetkým na nutnosť pravidelného užívania doporučeného prípravku vždy v rovnakú dobu a deň. Už

ynechanie jednej tablety môže spôsobiť ochorenie. Antimalariaka si vždy obstarávame ešte doma, napr. v Českej republike. Prípravky zakúpené v rozvojovej krajine nemusia byť vždy účinné ani bezpečné. Antimalariaka užívame spravidla večer, s jedlom alebo po jedle a dostatočne ich zapijeme vodou. Žiadne antimalarikum nie je 100 % účinné a cestovateľ môže ochorieť buď behom chemoprofylaxie alebo po jej ukončení. K zlyhaniu účinku dochádza napr. v dôsledku zníženého vstrebávania antimalarika v priebehu hnačkového ochorenia. Antimalarikum vždy nákaze nezabráni, ale u neimunného cestovateľa ochráni pred závažným priebehom ochorenie.

~~Užívanie sa užíva po jedle a cestovateľ ma po prehlinutí na žaludek do traktu v uzavretenej polohu, aby sa zabránilo refluxu do~~

Profylaxia chloroquinom alebo mefloquinom sa spravidla začína užívať týždeň pred vstupom do malarickej oblasti a pokračuje 4 týždne po jej opustení. Proguanil, doxycyklín a kombinácia atoquonu s proguanilom sa začínajú užívať 1- 2 dni pred odchodom. Užívanie atovaquonu s proguanilom sa ukončuje už 7. deň po opustení malarickej oblasti, pretože táto kombinácia pôsobí na pečeňové štádia plasmodií. Je však nevhodná pre tehotné, pre deti s telesnou hmotnosťou menšou ako 11 kg, pre ženy kojace dieťa s touto hmotnosťou a pre osoby s ťažkou renálnoou nedostatočnosťou. Hladinu atovaquonu znižuje súčasne aplikácia metoclopramidu, rifampicinu a tetracyklicoých derivátov. V prípade náhleho a neplánovaného vstupu do malarickej oblasti sa podá chloroquin v dávke 300 mg/deň 1. a 3. deň, a potom sa pokračuje v bežnom dávkovaní 300 mg týždenne. Vstrebávanie chloroquinu znižujú antacida obsahujúce zlúčeniny hliníka a horčíka. Pri náhlom odjazde do rizikovej oblasti sa profylaxia mefloquinom zaháji podaním 1 tbl. denne podávanej po 3 dni a ďalej sa pokračuje obvyklou dávkou 1 tbl. týždenne. Týmto dávkovaním sa rýchlejšie dosiahne ochranná koncentrácia mefloquinu v krvi.

Mierne vedľajšie účinky (nauzea, pocit zavráti, slabosť, nespavosť) udáva asi 10% osôb užívajúcich mefloquin, ale závažnejšie účinky vedúce k prerušeniu profylaxie vznikajú asi len u 0,5 % osôb. Vedľajšie účinky mefloquinom sa spravidla objavia už po prvej alebo druhej profilaktickej dávke. Preto profilaxiu týmto prípravkom zahajujeme radšej 2 – 3 týždne pred odchodom, aby sa včas overila jeho znášanlivosť. Ak sa objaví výrazná nespavosť, divoké sny, úzkosť alebo depresie, profylaxia sa ukončí a psychické problémy spravidla hneď odoznejú. Profylaxia mefloquinom sa nedoporučuje tehotným a kojacim ženám a žena by nemala otehotniť po dobu 3 mesiacov po ukončení profylaxie. U niektorých osôb mefloquin

zhoršuje priestorové videnie a koordináciu pohybov, preto sa nedoporučuje pilotom, vodičom hromadnej dopravy, potápačom, či horolezcom. Nepodáva sa súčasne s β -blokátormi, blokátormi kalciových kanálov a fenothiazinami, pretože potencujú spomaľujúci vplyv mefloquinu vo vedení vzruchov v srdci. Mefloquin nepôsobí na hypnozoitom a preto nezabráni neskorším relapsom terciáry. Vedľajšie účinky chloroquinu a mefloquinu sú častejšie pri požívaní alkoholu.

Kombinácia chloroquinu s proguanilom je vhodná k profylaxii len do oblasti so sporadickou alebo miernou rezistenciou na chloroquin a jej účinnosť v rade oblastí nedosahuje 70 %. Doxycyklin sa užíva po jedle a cestovateľ ma po prehltnutí tabletky zostať najmenej 30 minút v vzpriamenej polohe, aby sa zabránilo refluxu do ezofágu. Pri profylaxii doxycyklinom sa vyhýbame pobytu na priamom slnku, pretože pri malom ožiareni často vzniká výrazný solárny erytém. Doxycyklin môže znížiť účinnosť perorálnej antikoncepcie a zvyšuje účinnosť antikoagulácií. Chemoprofylaxia doxycyklinom sa stretáva súčasne aj s ochranou proti rickettsióze a leptospirze

V posledných rokoch sa začína používať profylaktikum primaquin, a to v dávke 30 mg/deň. Pôsobí na pečeňové schizonty *P. falciparum* aj *P. vivax*. Profylaxia sa začína 1 deň pred odjazdom a končí 7. deň po návrate. K dlhodobej profylaxii je možné použiť chloroquin, proguanil a pri dobrej znášanlivosti mefloquin. Profylaxiu doxycyklinom je možné užívať až 6 mesiacov a kombináciu atovaquonom s proguanilom zatiaľ najdlhšie 3 mesiace. Pokiaľ sa dá v mieste pobytu k profylaxii použiť viac antimalarik, doporučuje sa striedať v intervale 3 – 4 mesiace. Profylaktické dávky antimalarik pre deti aj dospelých používaných v ČR obsahuje tabuľka 6.

Tab. 7. Profylaktické dávky antimalarik používaných v ČR

Antimalarikum PRÍPRAVOK	Dávka pre dospelých	Dávka pre deti	Zahájenie a ukončenie profylaxie	
			Pred nástupom do malarickej oblasti	Po odjazde z malarickej oblasti
chloroquin	300 mg báze	5 mg/kg 1x	1 týždeň	4 týždne

DELAGIL	1x týždenne (osoby s telesnou hmotnosťou > 70 kg 450 mg)	týždenne (od 8. týždňa života)		
proguanil	2 x 100 mg denne	3 mg/kg/deň v 2 dávkach deťom starším ako 3 mesiace	1 – 2 dni	4 týždne
PALUDRINE (vždy spolu s chloroquinom)				
mefloquin	250 mg báze 1 x týždenne (osoby s telesnou hmotnosťou > 90 kg 375 mg)	5 mg/kg 1 x týždenne deťom starším ako 3 mesiace s tel. hmotnosťou > 5 kg	1 – 3 týždne	4 týždne
LARIAM				
MEPHAQUIN				
doxycyklin	100 mg denne (po jedle . zapiť, 30 min. Vzpriamena poloha tela)	1,5 mg/kg denne deťom od 8 rokov	1 – 2 dni	4 týždne
DEOXYMYKOIN				
atovaquon/proguanil	250 mg/100 mg denne	62,5 mg/25 mg na 10 kg telesnej hmotnosti denne deťom s telesnou hmotnosťou > 11 kg	1 – 2 dni	7 dní
MALARONE, MALARONE junior				

K samolečbe je nutné použiť vždy iné antimaláriákum ako to, čo cestovateľ užívá profilakticky. Aj po začiatení samolečby by mal cestovateľ navštíviť lekára. Ten zistenie malárou potvrdí alebo vylúčí, zhodnotí účinok samolečby, prípadne zistí aj príčinu horúčky. Pokiaľ cestovateľ ďalej potříva v rizikovej oblasti, vezme si 7. den po začiatení samolečby opäť profilaktickú dávku antimaláriáku a pokračuje s chemoprevalixou. Aži dihogobá chemoprevalixa nievedie k rozvoji imunity. Antimaláriák je potrebné užívať po celú dobu pobytu v malarickej oblasti.

8.3. Pohotovostná samoliečba

Pohotovostná samoliečba (standby emergency treatment) je liečba horúčkovitého ochorenia, ktoré svojimi príznakmi cestovateľovi pripomína maláriu a nachádza sa na mieste, kde nemôže konzultovať lekára. Poučený cestovateľ užije lekárom doporučenú liečebnú dávku antimalarika, keď sa domnieva, že ochorel na maláriu a behom 24 hodín nemôže navštíviť lekára. Liek užije najneskôr 3. deň od vzniku prvých príznakov ochorenia.

Samoliečba sa doporučuje predovšetkým pri pobytu cestovateľa v mestach, kde v prípade potreby nemôže konzultovať lekára. Pri pobytu v oblasti s malým až zanedbateľným rizikom nákazy je možné miesto chemoprototypaxie doporučiť len expozičnú profylaxiu a pohotovostnú samoliečbu. Podobne sa postupuje, keď je účinná chemoprototypaxia u cestovateľa kontraindikovaná. Pri cestách do oblasti s vysokým rizikom nákazy je vždy doporučovaná chemoprototypaxia a pre prípad jej zlyhania v mieste s nedostupnou lekárskou starostlivosťou sa cestovateľovi ešte doporučí pohotovostná liečba. Indikácie použitia samoliečby zhrnuje tabuľka 7.

Tab. 8. Indikácie pohotovostnej samoliečby malárie

- Cestovateľ odmieta doporučenú chemoprototypaxiu
- U cestovateľa je vhodná chemoprototypaxia kontraindikovaná
- Cestovateľ odchádza do oblasti s minimálnym rizikom nákazy
- Cestovateľ užíva vhodnú chemoprototypaxiu, ale bude pobývať v oblasti s nedostupnou lekárskou starostlivosťou
- POZOR! Samoliečba nie je plnohodnotnou náhradou vhodnej chemoprototypaxie

K samoliečbe je nutné použiť vždy iné antimalarikum ako to, čo cestovateľ užíva profylakticky. Aj po zahájení samoliečby by mal cestovateľ navštíviť lekára. Ten ochorenie maláriou potvrdí alebo vylúčí, zhodnotí účinok samoliečby, prípadne zistí inú príčinu horúčky. Pokial cestovateľ ďalej pobýva v rizikovej oblasti, vezme si 7. deň po zahájení samoliečby opäť profylaktickú dávku antimalarika a pokračuje v chemoprototypaxii. Ani dlhodobá chemoprototypaxia nevedie k rozvoji imunity a antimalarika je potrebné užívať po celú dobu pobytu v malarickej oblasti.

9. VÝSLEDKY

9.1. Trendy malárie v Európe a centrálnej Ázii

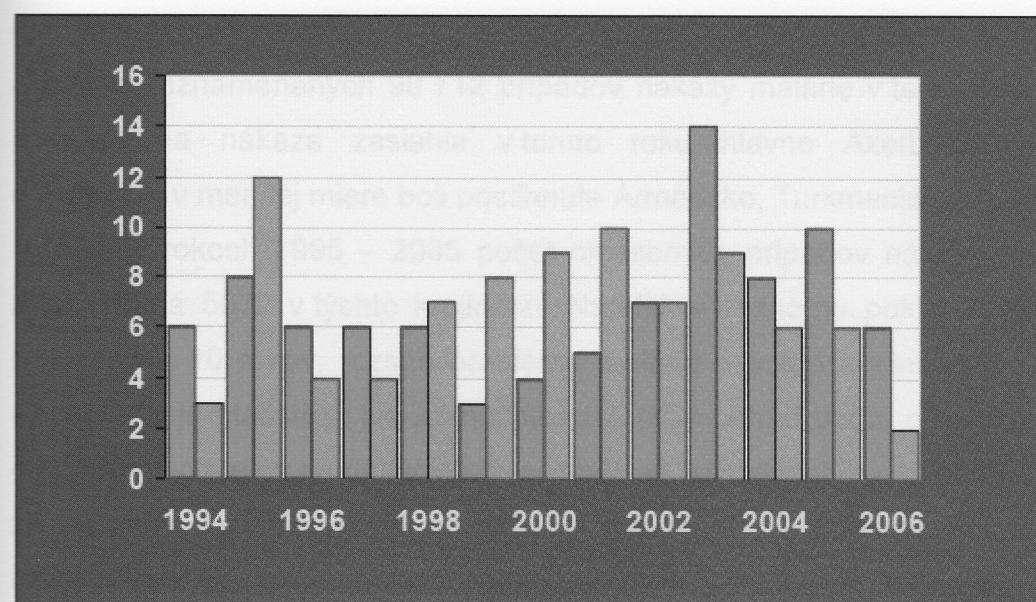
Importovaná malária

Importovaná malária sa stáva narastajúcim medicínskym a zdravotníckym problémom v rôznych krajinách, kde malária už bola úspešne eradikovaná. Táto situácia predstavuje dvojitý hazard. Po prvej jedincom nakazených maláriou, ktorá môže byť nesprávne diagnostikovaná a rozvíjajúca sa na fatálny prípad. Po druhé predstavuje riziko v komunite, kde nakazený jedinec predstavuje v nemalarickej oblasti aktívny vektor a pri vhodných podmienkach môže spôsobiť miestny prenos malárie. V numerických termínoch, morbidita a mortalita v importovanej malárie je nízka pri porovnaní rovnakých parametrov v endemických oblastiach. Napriek tomu výdavky a zdroje verejného zdravia riadiace zvládnutie malarickej oblasti, čerpajú fond, ktorý by mohol byť efektívnejšie využitý v endemických oblastiach.

Vo WHO európskej oblasti je najviac malarických prípadov importovaných do západnej Európy, hlavne krajín Európskej Únie. Od začiatku 70-tych rokoch tu bol počet importovanej malárie 10-násobne zvýšený, z približne 1 500 prípadov v roku 1972 na 15 000 v roku 2000. Najvyšší počet importovaných prípadov bol zaznamenaný v kontinentálnom Francúzsku, Veľkej Británii, Nemecku a Taliansku. Spoločne sú tieto krajinys zodpovedné za takmer 75% prípadov importovanej malárie vo WHO európskej oblasti. V súčasnosti, asi 10 000 až 12 000 prípadov importovanej malárie sa vyskytuje v Európskej Únii, musí sa však počítať aj s významným počtom neohlásených prípadov. Takmer všetky prípady nákazy sú počas návštevy endemických oblastí. Pomer medzi nákazou *P. falciparum* a ostatnými druhami parazita sa medzi rokmi 1971 – 2000 výrazne zmenil. Od 70-tych rokoch do začiatku 80-rokov 19. storočia bol priemerný počet nákaz *P. falciparum* okolo 30%. Od roku 1984 počet nákaz *P. falciparum* postupne narastal a zvyšoval sa pomer k ostatným druhom parazita, až dosiahol 80%. V rokoch 1990 až 2003 zomrelo takmer 900 ľudí na nákazu *P. falciparum* v európskych krajinách. Počet úmrtí nákazou *P. falciparum* stúpol súbežne so zvyšujúcim sa počtom importovanej malárie začiatkom 80-tych rokov.

V Českej republike bolo v posledných 10 rokoch evidovaných viac ako 200 prípadov nakazenia maláriou. V roku 2007 sa nakazilo 27 českých občanov. Všetky prípady sa týkajú importovanej malárie. Napriek tomu, že rada európskych zemí hlásí nárast počtu importovaných prípadov, import malárie do Českej republiky sa v posledných rokoch ustálil.

Obr.8. Malária importovaná do ČR



P.falciparum

P.vivax

zdroj: <http://inf3.lf1.cuni.cz/Antimalariaka.pdf>

Tab.9. Kumulatívna chorobnosť (abs.) malárie v Českej republike, január - august 2008 porovnaní s rovnakým mesiacom v rokoch 1999 – 2007

Dg. X.MKN	rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Malária	1999										
B50 54	10	13	20	18	16	10	8	11	17	15	

zdroj: <http://www.szu.cz/data/infekce-v-cr-2007-kumulativne>

Autochtonna malária

Posledné dekády sa názor WHO na európske krajiny očistené od malárie radikálne zmenil. Od začiatku 80-tych rokov a nasledujúce desaťročia sa počet postihnutých krajín maláriou zvýšil z 3 na 10.

Začiatkom 90-tych rokov sa reziduálny rezervoár infekcie maláriou zásadne zhoršil kvôli politickej a sociálno - ekonomickej situácii, masovej migrácii populácie, rozsiahlemu rozvojovému projektu, takmer pozastaveným aktivitám podporujúcich prevenciu a prenos malárie. Výsledkom všetkého bolo prepuknutie rozsiahnej epidémie v centrálnej Ázii a trans-kaukazských krajinách. Celkovo bolo v roku 1995 oficiálne zaznamenaných 90 712 prípadov nákazy malárie v tejto oblasti. Rozsiahla a expozívna nákaza zasiahla v tomto roku hlavne Azerbajdžan, Tadžikistan a Turecko, v menšej miere boli postihnuté Arménsko, Turkmenistan a Kirgizsko.

V rokoch 1995 – 2005 počet ohlásených prípadov nákazy maláriou klesol z 90 712 na 5072 v týchto krajinách. Napriek výraznému poklesu počtu nákaz za posledných 10 rokov, rozsah problému malárie v týchto krajinách je výrazne horší ako uvádzajú štatistiky, nie je možný spoľahlivý odhad podľa oficiálnych dát. Z 873 457 500 obyvateľov osídľujúcich túto oblasť sa odhaduje 30 – 40 miliónov obyvateľov žijúcich pod kolísavým rizikom nákazy malárie. V súčasnosti malária predstavuje riziko v 8 z 53 krajín oblasti centrálnej Ázie a Kaukazu, menovite Azerbajdžan, Arménsko, Gruzínsko, Kirgizsko, Tadžikistan, Turecko, Turkmenistan a Uzbekistan.

Geografická distribúcia druhu malarického parazita nie je uniformná. Parazitovi *P. falcipare* sa darí prevažne v Tadžikistane, kde primárne zasahuje odľahlé oblasti a vidiek. V roku 2004 bol ohlásený prvý prípad autochtónnej malárie v južnej časti Tadžikistanu blízko uzbekistanských hraníc. V ostatných krajinách centrálnej Ázie, trans-kaukazskej oblasti a Turecka si *P. falciparum* udržuje charakter importovanej malárie. Naopak *P. vivax* je rozsiahle rozšírený v centrálnej Ázii, trans-kaukazskej oblasti a Turecku.

Centrálna Ázia

V centrálnej Ázii, kde bola v 80-tych rokoch malária takmer zabudnutá, takmer 13 miliónov obyvateľov alebo 30% celkovej populácie žije pod rizikom nákazy maláriou. Situácia v centrálnej Ázii ilustruje problém evolúcie malárie za posledných

10 rokov. V posledných rokoch sa endemická malária vrátila do týchto oblastí a usadila sa v južnej časti Tadžikistanu. *P. falciparum* si v Tadžikistane vytvoril rezistenciu na chloroquine. Epidemická oblasť s vysokou incidenciou klinických prípadov bola zaznamenaná aj v Kirgizsku. Každoročne sú zaznamenané prípady autochtónnej malárie v Uzbekistane a Turkmenistane, kde nie je vylúčené prepuknutie epidémie.

Krajiny Kaukazu a Turecko

Minulé aj nedávne epidémie *P. vivax* v oblasti Kaukazu a Turecka zdôrazňujú fakt, že sú to krajinu náchylné k opäťovnej nákaze maláriou. Rozsiahly prenos nákazy môže byť spôsobený oslabením alebo pozastavením kontroly malárie alebo aktivít na podporu prevencie malárie, prípadne úsilím rozvoja poľnohospodárstva. Napriek signifikantnému poklesu prípadov nákazy maláriou (z 84 594 v roku 1995 na 2 435 v roku 2005), takmer 25 miliónov alebo 30% celkovej populácie žije pod rôznym rizikom nákazy maláriou. Aj pri klesajúcej morbidite nákazou malárie za posledné roky, problém malárie neboli vyriešený v juhovýchodnej časti Turecka a Azerbajdžane. Podstatný počet prípadov zaznamenaných v Gruzínsku, v oblastiach susediacich s Azerbajdžanom a nedostatočná finančná podpora na kampaň elimináciu malárie v Arménsku, sú hlavné príčiny obáv rozšírenia malárie v týchto oblastiach.

Ohlásené prípady malárie boli v posledných rokoch zaznamenané aj v Bielorusku, Bulharsku, Nemecku, Grécku, Taliansku, Kazachstane, Moldavsku, Rusku a Španielsku.

9.2. Výskyt malárie v USA a aktuálne trendy

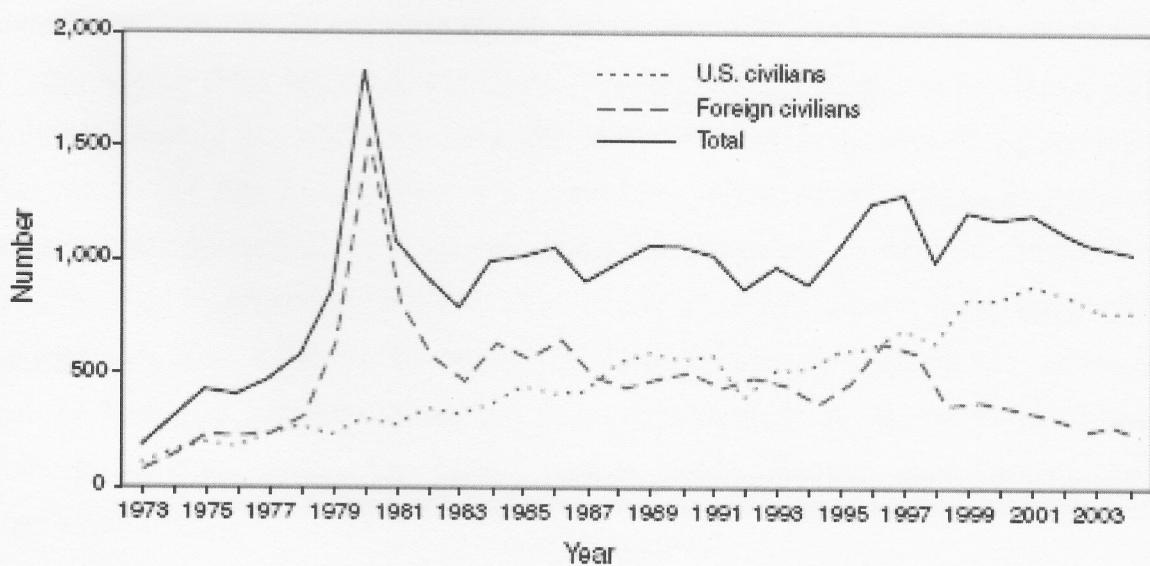
Pred 50-tými rokmi 20. storočia bola juhovýchodná časť Spojených Štátov Amerických endemicky zasiahnutá maláriou, pričom sa odhaduje 600 000 prípadov nákazy v roku 1914. Koncom 40-tych rokov bol úspešne prerušený prenos malárie v USA vďaka zlepšeniu podmienok bývania, sociálne - ekonomických podmienok, vylepšila sa problematika vody a manažment kontroly prenosu malárie. Odvtedy bol výskyt malárie pod stálym dohľadom, zaznamenávali sa miestne prípady nákazy

maláriou a monitorovala sa situácia vývoja rezistencie na antimalarickú liečbu. Sezónny výskyt komára *Anopheles* zostal vo všetkých štátach USA s výnimkou Havaje.

Väčšina prípadov malárie každoročne zaznamenaných v USA pochádza z oblastí známych prenosom malárie, objavujú sa však aj prípady kongenitálnej infekcie alebo expozícia nakazených krvných vzoriek. Limitovaný počet prípadov bol získaný miestnym prenosom novonarodených komárov v danej oblasti.

V roku 2004 CDC zachytila 1 324 prípadov nákazy malárie medzi obyvateľstvom USA alebo v jednom z jeho teritórií, zahrnujúc 4 fatálne prípady. Tento počet predstavuje 3,6% nárast oproti roku 2003. V 49,6% prípadoch bol identifikovaný *P. falciparum*, pričom 17 osôb bolo nakazených dvoma alebo viac druhmi parazita súčasne. 775 nákaz amerických obyvateľov bolo získaných v zahraničí, z toho však len 20,6% nasledovalo doporučený chemoprofilaktický režim, 282 prípadov cudzincov. V posledných rokoch sa počet nákaz u amerických obyvateľov zvyšuje, na rozdiel od cudzincov, kde počet nákaz maláriou klesá. Štyria pacienti boli nakazení v USA, z toho tri kongenitálne nákazy a jeden prípad novonarodeného komára laboratórne záchyteného. Štyri úmrtia sa prisudzujú malárii, z čoho dve úmrtia spôsobené nákazou *P. falciparum*, jedno *P. vivax* a jedno úmrtie kombináciou *P.falciparum* a *P. malariae*.

Obr. 9. Počet nakazených prípadov v USA v rokoch 1973 - 2004



zdroj: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5504a2.htm#tab1>

Tab. 10. Počet prípadov importovanej malárie v USA v roku 2004 podľa krajiny nákazy

Area or region	United States		Foreign		Imported	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Africa	548	(70.7)	177	(62.8)	725	(68.6)
Asia	91	(11.7)	53	(18.8)	144	(13.6)
Central America and the Caribbean	73	(9.4)	35	(12.4)	108	(10.2)
South America	24	(3.1)	3	(1.1)	27	(2.6)
North America	6	(0.8)	11	(3.9)	17	(1.6)
Oceania	28	(3.6)	1	(0.4)	29	(2.7)
Eastern Europe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Unknown ^t	5	(0.7)	2	(0.7)	7	(0.7)
Total	775		282		1,057	

Informácia je zverejnená v tabuľke 10. Výskyt malárie v USA v roku 2004 podľa krajiny nákazy.

zdroj: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5504a2.htm#tab1>

Pri liečbe tropickej malárie je nutné pacienta začať protirešistančnou terapiou primæquinem (PRIMAQUIL). Zvýšenú dávku primaquimu (22,5 – 30 mg báze/den) je potrebné aplikovať pacientom po návrate z juhovýchodnej Ázie a západného Pacifiku, kde sa vyskytuje krvivo P. vivax so zníženou citivosťou na primaquin. Po preliečaní všetkých pacientov s maláriou je nutná kontrola krvných náterov ešte 28 dní po liečbe (k vylúčení rezistencie I. typu) a dispenzačná minimálne po dobu 1 roka.

Pri liečbe tropickej malárie, vzhľadom k rozširovaniu rezistencie na *P.falciparum* na chloroquin a nespoľahlivosť PANIQARU (pyrimethamin + sulfadiazin), je používaný mefloquin alebo kombinovaný preparát slovenskou a proguanilom (MALARONE), v prípade parenterálneho podania antimaláriake chlino. Kontrolné nátery pre odčítanie pôrozuernie by mali byť stanovené v pravidelných intervaloch (24 hod.) v príbehu aj po ukončení liečby. Ak je infekcia *P. falciparum* liečená mefloquinom alebo chlinom, malo by najneskor do 48 hod. od začiatenia terapie dojst' k výraznému poklesu parazitierme (rýchlosť obnovy moju artemisininových derivátov tie však v ČR nie sú dosupné). Ak pretrváva parazitierme bez zmien viac ako 72 hodin po začiatení terapie, je treba mať podezrenie na rezistenčiu parazita voči podanému leku. Ta znamená nebola voči chlinu a mefloquinu, v ČR zaznamenaná.

10. DISKUSIA

V Českej republike predstavuje malária pomerne vzácnú importovanú nákazu, ktorá však môže, ak nie je správne rozpoznaná a liečená, ohroziť život pacienta. Liečbu malárie je nutné začať čo najrýchlejšie po stanovení diagnózy. Voľba antimalarika sa riadi predovšetkým druhom plasmodia. Ak nie je možné previesť krvné nátery a je naliehavé podozrenie na maláriu, pacient by mal byť liečený ako by mal tropickú maláriu. Pri infekcii *P. falciparum* výber lieku vychádza z oblasti rezistencie parazita, odkiaľ bola infekcia importovaná. Akútnu infekciu *P. falciparum* citlivým na chloroquin (importovaný zo Strednej Ameriky) a všetky ostatné infekcie *P. ovale*, *P. vivax* a *P. malariae* liečime chloroquinom (DELAGIL). Rezistencia pôvodcov terciáry a kvartáry na chloroquin je zatiaľ veľmi vzácná. Po ukončení protizáchvatovej liečby benígej terciáry (*P. vivax*, *P. ovale*) je nutné pacienta zaistiť protirelapsovou terapiou primaquinom (PRIMAQUIL). Zvýšenú dávku primaquinu (22,5 – 30 mg báze/deň) je potrebné aplikovať pacientom po návrate z juhovýchodnej Ázie a západného Pacifiku, kde sa vyskytujú kmene *P. vivax* so zníženou citlivosťou na primaquin. Po preliečení všetkých pacientov s maláriou je nutná kontrola krvných náterov ešte 28 dní po liečbe (k vylúčeniu rezistencie I. typu) a dispenzarizácia minimálne po dobu 1 roka.

Pri liečbe **tropickej malárie**, vzhľadom k rozšíreniu rezistencie na *P.falciparum* na chloroquin a nespoľahlivosť FANSIDARU (pyrimethamin + sulfadiazin), je používaný mefloquin alebo kombinovaný preparát atovaquonu a proguanilom (MALARONE), v prípade parenterálneho podania antimalarika chinín. Kontrolné nátery pre odčítanie parazitémie by mali byť stanovené v pravidelných intervaloch (24 hod.) v priebehu aj po ukončení liečby. Ak je infekcia *P. falciparum* liečená mefloquinom alebo chinínom, malo by najneskôr do 48 hod. od zahájenia terapie dojsť k výraznému poklesu parazitémie (rýchlejší účinok majú artemisinové deriváty, tie však v ČR nie sú dostupné). Ak pretrváva parazitémia bez zmien viac ako 72 hodín po zahájení terapie, je treba mať podozrenie na rezistenciu parazita voči podanému lieku. Tá zatiaľ nebola, voči chinínu a meflochinu, v ČR zaznamenaná.

Pri ľažkej tropickej malárii môže horúčka pretrvávať aj niekoľko dní po poklese parazitémie. Mefloquin a chinín sa vždy kombinuje s doxycyklinom, u detí s klindamycinom.

Princíp antimalarickej profylaxie, ako je v súčasnosti chápaná, spočíva v ochrane pred ľažkým, komplikovaným priebehom tropickej malárie, nie pred samotným infikovaním maláriou. Z ohľadom na riziko infekcie, prítomnosť *P. falciparum* a jeho citlivosť k chloroquinu a ďalším antimalarikám rozdeľuje WHO malarické oblasti do 3 zón.

Zóna A zahrňuje okrajové oblasti výskytu malárie, kde je riziko výskytu nízke alebo sezónne a *P. falciparum* sa buď nevyskytuje alebo má zachovalú citlivosť k chloroquinu. Pre túto oblasť je k profylaxii doporučovaný chloroquine (DELAGIL). Ak je riziko veľmi nízke, profylaxia sa nedoporučuje vôbec. Skúsených turistov je možné vybaviť pohotovostnou liečbou.

Zóna B zahrňuje oblasti s celoročným výskytom malárie, s prevahou výskytu *P. vivax* (prenos *P. falciparum* sa vyskytuje v menšej miere, rezistencia na chloroquine je nižšia). Profylakticky sa kombinuje chloroquine (1x týždenne) s proguanilom (PALUDRINE), ktorý sa berie denne (v zahraničí je dostupný kombinovaný preparát SAVARINE). Vzhľadom k narastajúcej rezistencii však aj v týchto oblastiach došlo k doporučovaniu mefloquinu či MALARONU.

Zóna C je pre cestovateľov najrizikovejšia. K profylaxii sa doporučuje mefloquin (LARIAM, MEPHAQUINE) či MALARONE. Profylaktické dávky mefloquinu nemusia zabrániť infekcii *P. vivax* a *P. ovale*, naopak kombinovaný preparát MALARONE, ktorý má tiež menej nežiadúcich účinkov, chráni aj proti infekcii *P. vivax*. Pri ceste do oblastí, kde sa vyskytuje multirezistentné *P. falciparum* sa doporučuje doxycyklín (DEOXYMYKOIN).

V ČR je malária považovaná za vzácnejšiu importovanú nákazu, napriek tomu na ňu lekár musí u cestovateľov s horúčkovitým ochorením vždy myslieť, správne a včas zahájiť liečbu, pretože je to život ohrozujúce ochorenie.

ZÁVER

V našich predstavách je malária spojená hlavne so životom domorodcov v trópoch, avšak nákazlivé komáre infikujú stále častejšie aj turistov z Európy a USA, ktorí sa vhodne nechránia. Komáre *Anopheles* sa v posledných rokoch nebezpečne šíria aj južou Európu, hlavne Španielskom a Talianskom. Do Európy sú všetky prípady malárie takmer bez výnimky importované, hlavne z endemických oblastí Afriky a juhovýchodnej Ázie. Ich počet sa každoročne pohybuje okolo 12 000 postihnutých a z toho asi 3,5% každoročne na tropickú maláriu umiera. Tropická malária dnes v Európe predstavuje najzávažnejšie importované horúčkovité ochorenie. Riziko ľažkého priebehu hrozí hlavne starším ľuďom (nad 60 rokov), ktorí cestujú bez antimalarickej profylaxie. Riziko úmrtia je až 6-krát vyššie ako priemer a riziko rozvoja mozgovej malárie až 3-krát presahuje priemer. Napriek tomu, že rada európskych zemí hlási nárast počtu importovaných prípadov, import malárie do Českej republiky sa v posledných rokoch ustálil. Podľa údajov Národného referenčného laboratória pre diagnostiku tropických parazitárnych nákaz v Prahe (NRL) je ročne liečených a diagnostikovaných 15 – 25 prípadov (nie sú započítané tie, ktoré prebehli a boli liečené v zahraničí). Behom posledných desať rokov 3 ľudia na maláriu zomreli. 87% prípadov tropickej malárie je do ČR importovaných zo subsaharskej Afriky.

V Českej republike predstavuje malária pomerne vzácnu importovanú nákazu, ktorá však môže, ak nie je správne rozpoznaná a liečená, ohroziť život pacienta. Lekár, ktorý nemá dostatočnú skúsenosť s diagnostikovaním malárie a pri diagnostikovaní horúčkovitého ochorenia neodoberie plnohodnotnú cestovateľskú anamnézu, môže nakazenému maláriou spôsobiť vážne zdravotné ľažkosti. Hlavné trendy výskytu malárie u cestovateľov sú: nárast tropickej malárie, cestovanie bez antimalarickej profylaxie a neskoro stanovená diagnóza pri zvýšenej parazitémii.

SÚHRN

Cieľom mojej diplomovej práce bolo získanie a zhrnutie poznatkov na základe aktuálnych publikácií s tematikou malárie. V svojej práci som sa zamerala hlavne na problematiku importovanej malárie v Českej republike, novodobý trend výskytu malárie u cestovateľov, liečbu a profylaxiu malárie a antimalarika s ohľadom na možnosti v Českej republike. V práci však zhrňujem aj základné informácie o pôvodcoch nákazy vo vzťahu k pochopeniu vzniku ochorenia, o klinickom obraze a novodobej diagnostike pôvodcov malárie. Informácie som čerpala z aktuálnych publikácií vychádzajúcich z oblasti infekčnej medicíny, cestovateľskej medicíny, najmä však z internetových stránok publikovaných svetovými organizáciami zaoberajúcimi sa problematikou malárie.

Malária je parazitárne ochorenie, na ktoré v chudobných krajinách trópov a subtrópov, predovšetkým v subsaharskej Afrike, ročne zomiera viac ako 1,5 milióna ľudí, hlavne malých detí. Malária patrí k najzávažnejším infekčným ochoreniam, ktoré sa stále nedarí potlačiť. V súčasnosti postihuje až 40 % svetovej populácie. Väčšina úmrtí je spôsobená tropickou maláriou, ktorej pôvodcom je *Plasmodium falciparum*. Medzi obeťami jednoznačne dominujú deti do 5 rokov, ale aj tehotné ženy a staršie obyvateľstvo.

V nemalarických oblastiach sa stále zvyšuje výskyt importovanej malárie. V týchto prípadoch sa jedná o ochorenie, ktoré sa po nákaze v malarickej oblasti klinicky prejaví až v krajine bez výskytu malárie. V súčasnosti sa trend výskytu importovanej malárie celosvetovo zvyšuje kvôli enormnému nárastu cestovania do malarických oblastí, podceňovaniu profylaktickej liečby a neskorej diagnostike a terapie malárie. Na druhej strane sa rozširujú endemické oblasti a stále pribúda nakazených. Príčinou sú klimatické zmeny, narastajúca rezistencia parazitov na antimalarika a prenášačov na insekticídy, zhoršujúca sa ekonomická situácia a nedostatočná zdravotnícke starostlivosť v rozvojových krajinách.

Napriek tomu, že rada európskych krajín hlásí nárast počtu importovaných prípadov, import malárie do Českej republiky sa v posledných rokoch ustálil.

SUMMARY

The aim of my thesis was to collect and summarise all the information on the base of actual publications about malaria. In my thesis I focused mainly on the problematic connected with imported malaria in Czech republic, recent incidence tendency with travelers, therapeutics and prevention with the respect on the possibilities in Czech republic. In the thesis I am also providing comprehensive information about the origin of the infection in the consideration of better understandig to genesis of the disease, about the clinical manifestation and new diagnostic tools. For the elaboration I used current publications outgoing from infectious medicine, travel medicine, mostly from the web pages created by world organisations interested in the problematic of malaria.

Malaria represents one of the leading mortalities in subtropics and tropics, especially in sub-Saharan Africa, with more than 1,5 millions deaths per year, mostly in young children. Malaria belongs to one of the most significant infectious diseases, which we are not succeding to supress. Currently affects more than 40 % of world population. Most of the deaths are caused due to *Plasmodium falciparum*, which originates tropical malaria. Between the victims of malaria dominates mainly children under 5 years, but also pregnant women and elderly.

Incidence of imported malaria in nonendemic areas is still increasing. It is dealing with the disease, which originates from malaric countries, but clinically is manifested in the nonmalaric area. Recently is incidence tendency of imported malaria worldwide increasing, because of enormous growth of travelling into malaric countries, underestimating of profylactic drugs and late diagnosis and therapy of malaria. On the other hand, endemic areas are expanding and the number of infected cases is growing. Main causes are climatic changes, increasing resistance on antimalarial drugs and insecticides, retrograding economical situation and deficient medical care in developing countries.

Even though most of the european countries declare increasing number of imported malaria, situation with imported malaria in Czech republic is settled.

Centrum for Diseases Control and Prevention ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. BERAN, J., VANIŠTA, J., et al. Základy cestovního lékařství. 1. vyd. Praha: Galén , 2006. s. 125 – 144. ISBN 80-7262-435-0
2. GERALD, L., MANDELL, R., DOUGLAS, R., G., BENETT, J., E. Principles and practise of infectious disease. 3rd ed. New York, Edinburgh, London, Melbourn: Churchill livingston, 1990. p. 2056 – 2066. ISBN 0-443-08710-5
3. HAVLÍK, J., et al. Infekční nemoci. Praha: Galén, 2006. s. 149 – 156. ISBN 80-7262-173-4
4. KOUKAL, M. Malária je kamarátkou smrti. 21. století, 2008, č. 7, s. 62 – 70
5. MIROVSKÝ, J., ŠERÝ, V. Lékařstí v tropech a subtropech. Praha: Avicenum. Zdravotnické nakladatelství, 1976. s 201 – 220
6. NOHÝNKOVÁ, E., STEJSKAL, F. Malarie [online]. Praha: Národní referenční laboratoř pro diagnostiku tropických parazitárních nákaz, Oddělení tropické medicíny 1. LF UK a FN Na Bulovce. 2004. Dostupné z:
www.solen.cz/savepdfs/int/2005/05/08.pdf
7. POHAN, J. Cesta za exotikou se můž proměnit v peklo. Zbytečne!. 21. století, 2008, č. 7, s. 68 – 69
8. STAŇKOVÁ, M., MAREŠOVÁ, V., VANIŠTA, J. Repetitorium infekčních nemoci. Praha: Triton, 2008. s. 126 – 131. ISBN 978-80-7387-056-0
9. STEJSKAL, F. X. česko-slovenský kongres o infekčních nemocech, 1. LF UK a FN na Bulovce [online]. Brno, 2006 . Dostupné z:
<http://inf3.lf1.cuni.cz/Antimalariaka.pdf>
10. Státní zdravotní ústav [online]. Praha, 2008. Dostupné z:
<http://www.szu.cz/data/infekce-v-cr>
11. ŠERÝ, V., et al. Lexikon cestovní medicíny. Praha: Encyklopedický dům, spol. s r.o., 1996. s. 226 – 229. ISBN 80-901647-7-3
12. Centrum for Diseases Control and Prevention [online]. Atlanta, 2004 [cit. 2004-04-23]. Dostupné z: <http://www.cdc.gov/malaria/history/index.htm>
13. Centrum for Diseases Control and Prevention [online]. Atlanta, 2004 [cit. 2004-04-23]. Dostupné z: <http://www.cdc.gov/malaria/biology/index.htm>
14. Centrum for Diseases Control and Prevention [online]. Atlanta, 2004 [cit. 2004-04-30]. Dostupné z: http://www.cdc.gov/malaria/distribution_epi/epidemiology.htm

15. Centrum for Diseases Control and Prevention [online]. Atlanta, 2006 [cit. 2006-09-21]. Dostupné z: <http://www.cdc.gov/malaria/disease.htm>
16. Centrum for Diseases Control and Prevention [online]. Atlanta, 2007 [cit. 2007-10-31]. Dostupné z: http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/index.htm
17. Centrum for Diseases Control and Prevention [online]. Atlanta, 2006 [cit. 2007-10-31]. Dostupné z: <http://www.cdc.gov/malaria/travel/index.htm>
18. Centrum for Diseases Control and Prevention [online]. Atlanta, 2006 [cit. 2006-05-26]. Dostupné z:
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5504a2.htm#tab1>
19. World Health Organisation. Guidelines for the treatment of malaria. Switzerland: World Health Organisation, 2006. p. 1- 253. ISBN 92 4 154694 8
20. World Health Organization [online]. Geneva, 2007 . Dostupné z:
http://www.rbm.who.int/cmc_upload/0/000/015/369/RBMInfosheet_4.htm
21. World Health Organization [online]. Geneva, 2007 . Dostupné z:
http://www.rbm.who.int/cmc_upload/0/000/015/367/RBMInfosheet_6.htm
22. World Health Organization [online]. Geneva, 2007 . Dostupné z:
<http://www.who.int/malaria/malariaandtravellers.html>
23. World Health Organization [online]. Geneva, 2007 . Dostupné z:
<http://www.who.int/malaria/docs/WHO-TRS-936s.pdf>
24. World Health Organization [online]. Geneva, 2007 . Dostupné z:
<http://www.who.int/malaria/malariaendemiccountries.html>
25. World Health Organization [online]. Geneva, 2007 . Dostupné z:
http://www.rbm.who.int/cmc_upload/0/000/015/364/RBMInfosheet_9.htm
26. World Health Organisation. Epidemiological surveillance of malaria in countries of central and eastern Europe and selected newly independent states [online]. Sofia, 2002 [cit. 2006-06-24]. Dostupné z:
<http://www.euro.who.int/document/e77302.pdf>

1. HISTÓRIA MALÁRIE

Malária alebo ochorenie podobajúce sa malárii bolo prvýkrát zaznamenané už 4 000 rokov pred n. l.. Ochorenie bolo známe už v starovekom Egypte, Sumeri a Grécku, kde Hippokrates v 5. storočí pred Kristom popísal záchvaty horúčky so zväčšením sleziny. Názov choroby vznikol v 17. storočí z talianskeho *mal aria* – zlý vzduch, pretože za príčinu sa považovalo jedovaté ovzdušie v okolí močiarov.

Začiatkom 17. storočia španielsky misionár v Južnej Amerike objavil liečivé účinky kôry zo stromu zvaného *Cinchona*. Úspešne ňou liečil intermitentné horúčky. Až v polovici 19. storočia sa zistilo, že práve chinín je účinná látka z kôry *Cinchony*, dnes používaný ako jedno z najúčinnejších antimalarik.

Dôležitý zlom v porozumení etiológie malárie nastal v roku 1880. Francúzsky chirurg pracujúci v Alžírsku, *Charles Louis Alphonse Laveran*, spozoroval parazity v čerstvej krvi pacientov trpiacich na maláriu. Za tento objav pôvodcu malárie bol v roku 1907 ocenený Nobelovou cenou.

O 6 rokov neskôr, v roku 1886, taliansky neurofyziológ *Camillo Golgi* stanovil, že existujú najmenej dve formy choroby s rôznou periodicitou horúčky. Spozoroval, že rôzne formy produkujú iný počet merozoitov (nové parazity) a horúčka sa časovo zhoduje s ruptúrou a uvoľnením merozoitov do krvi.

Talianski bádatelia *Giovanni Batista Grassi* a *Raimondo Filetti* po prvýkrát predstavili názvy *Plasmodium malariae* a *P. vivax*, dvoch parazitov postihujúcich ľudí v roku 1890. V roku 1897 Američan *William H. Welch* pomenoval parazita terciány *Plasmodium falciparum*. V roku 1922 *John William Watson Stephens* opísal štvrtý typ parazita postihujúceho ľudí *Plasmodium ovale*.

20. augusta 1897 britský chirurg *Ronald Ross* v Indickej zdravotnej službe po prvýkrát demonštroval možný prenos parazitov malárie z infikovaného pacienta na komárov. Svoju prácu potvrdil výskumom vtáčej malárie. Za objav prenosu malárie bol v roku 1920 ocenený Nobelovou cenou. Ross načrtol životný cyklus plasmodií, ktorý v roku 1899 kompletne dokončil a objasnil taliansky bádateľ *Giovanni Batista Grassi* so svojím týmom. Sporogonický cyklus skúmali na dvoch dobrovoľníkoch, u ktorých sa rozvinula benígna terciána.