

FARMAKOTERAPIE MALÁRIE V ČESKÉ REPUBLICE

Jiří Vaništa

Katedra infekčních nemocí IPVZ, FN Na Bulovce, Praha

Malárie je závažným problémem světového zdravotnictví. Ročně postihne 300 milionů lidí a 2 miliony z nich nákaze podlehnou. V nemalariických zemích ročně onemocní více než 30 tisíc osob, které se nakazily v malarických oblastech tropů a subtropů. Smrtnost této importované malárie kolísá kolem 1%, ale při závažném průběhu dosahuje až 20%. Život ohrožujícímu průběhu malárie zabrání včasné rozpoznání nemoci a včasné zahájení účinné chemoterapie. Proto je v infekčním lékařství podezření na tropickou malárii náhlou příhodou vyžadující co nejdříve provést diagnostické a terapeutické zákroky. Onemocnění lze předejít jednak ochranou před napadením infikovaným komárem a jednak chemoprophylaxí. Antimalarika dostupná v České republice jsou chlorochin, proguanil, meflochin, primachin, doxycyklin, chinin a kombinace atovaquonu s proguanilem. Práce podává přehled jejich použití při léčbě a profylaxi malárie.

Klíčová slova: importovaná malárie, antimalarika, léčení a chemoprophylaxe.

PHARMACOTHERAPY OF MALARIA IN CZECH REPUBLIC

Malaria is a serious problem of healthcare systems worldwide. Annually, it affects 300 million people and causes 2 million deaths. In non-malaria countries, more than 30,000 people get ill annually by contracting the disease in tropical and sub-tropical areas. The mortality of such imported malaria fluctuates around 1%, but in a serious course of the disease it may reach as much as 20%. A life-threatening course of malaria is prevented by early diagnosis and early initiation of effective chemotherapy. For this reason, suspected tropical malaria is an acute situation in infectious medicine, which requires diagnostic and therapeutic efforts to be done as soon as possible. The disease can be prevented by protection from an infected mosquito and by chemoprophylaxis. Antimalarics available in Czech Republic include chloroquine, proguanil, mefloquine, primaquine, doxycycline, quinine and a combination of atovaquone and proguanil. The article presents an overview of their use for treatment and prophylaxis of malaria.

Key words: imported malaria, antimalarics, treatment and chemoprophylaxis.

Úvod

Na začátku 21. století malárie zůstává závažným problémem světového zdravotnictví. Endemické oblasti této nákazy zahrnují více než 100 zemí s 2 miliardami obyvatel. Ročně onemocní na světě více než 300 milionů lidí a z nich asi 2 miliony nákaze podlehnou. V nemalariických oblastech světa se stále zvyšuje výskyt **importované malárie**. Jde o onemocnění, které se po nákaze v malarické oblasti světa klinicky projevuje v zemi, kde se malárie nevyskytuje. Zvyšující se výskyt importovaných případů je důsledkem častějšího cestování do malarických oblastí a vzrůstající migrace z těchto oblastí do nemalariických zemí. Odhaduje se, že na světě ročně onemocní importovanou malárií asi 30 000 a z toho v Evropě asi 10 000 osob (1). V České republice se ročně diagnostikuje několik desítek případů a v posledních patnácti letech 5 nemocných na malárii zemřelo.

Etiologie a patogenese

Původci malárie jsou 4 druhy parazitických prvoků rodu *Plasmodium*, jejichž přehled podává tabulka 1. Plasmodia vyvolávají tři základní formy onemocnění: **terciánu**, **kvartánu** a **tropickou malárii** čili **tropiku**. Nákazu přenášejí samičky komárů rodu *Anopheles*, které sají především v noci.

Vývojový cyklus plazmodií je složitý. Při sání infikovaného komára jsou do krevního oběhu inokulovány *sporozoity*. Rychle se dostávají do jater, kde se množí a vyvíjejí v *schizonty* obsahující značný počet *merozoitů*. Množení plazmodií v jaterních buňkách probíhá bez klinických projevů a označuje se jako extraerytrocytární fáze. Po 1 až 3 týdnech merozoity opouštějí jaterní buňku, dostávají se do krve a vnikají do červených krvinek. Začíná erytrocytární fáze nákazy. Erytrocyty naplněné parazity se rozpadají a uvolněné merozoity napadají další krvinky. Při prasknutí erytrocytu se do krve uvolňují kromě merozoitů také metabolické produkty plazmodií, které se svým účinkem podobají endotoxinu gramnegativních bakterií. Stimulují makrofágy k nadměrné

tvorbě prozánětlivých cytokinů, které působí horečku a ostatní projevy onemocnění. Množení parazitů v erytrocytech probíhá u jednotlivých druhů malarických plazmodií s různou časovou periodicitou a této odpovídá periodicitu horečnatých záchvatů. Některé z merozoitů se mění v *gametocyty*, které se po nasátí samičkou komára dále vyvíjejí v jejím střevě. U nákaz vyvolaných *Pl. vivax* či *Pl. ovale* z některých jaterních schizontů vznikají *hypnozoity*, které v jaterních buňkách asymptomaticky přetrvávají a teprve po delší době vyvolají onemocnění. Proto někdy dochází k onemocněním terciánou až po několikaměsíční inkubaci a nebo se za několik měsíců až let po onemocnění malarické záchvaty znovu objeví – **relaps malárie**. Je podmíněn reinfekcí červených kr-

Tabulka 1. Původci, inkubační doba a výskyt malárie

Původce	Název onemocnění	Inkubace	Opakování horečky	Výskyt
<i>Plasmodium vivax</i>	terciána	8–21 dnů (až 12 měsíců)	48 hodin	tropy, subtropy a některé oblasti mírného pásma
<i>Plasmodium ovale</i>	terciána	9–21 dnů (až 12 měsíců)	48 hodin	západní Afrika, východní Indonésie, Filipíny
<i>Plasmodium malariae</i>	kvartána	18–42 dnů	72 hodin	ohraničené oblasti tropů a subtropů (zvláště Afrika)
<i>Plasmodium falciparum</i>	tropika	8–16 dnů	nepravidelně 24–49 hodin	tropy celého světa (zvláště subsaharská Afrika, jihovýchodní Asie, Amazonie a jihozápadní Tichomoří)

vinek merozoity uvolněnými z hypnozoitů. *Pl. falciparum* napadá červené krvinky různého stáří, a proto při tropické malárii parazitémie dosahuje vysokých hodnot. Původci terciární napadají jen mladší erythrocyty a původce kvartány jen starší erythrocyty a proto u těchto forem malárie parazitémie zůstává nízká. Na povrchu erythrocytů parazitovaných *Pl. falciparum* se tvoří výrůstky (označované jako knobs) a těmi se krvinky přichycují k endotelu kapilár. Adheze parazitovanýchrvinek k endotelu kapilár a venul se nazývá sekvestrace. Krvinky se hromadí v kapilárách mozku, ledvin, jater, plic i myokardu, kde na stagnující parazitované erythrocyty adhezuje i neparazitované krvinky. Důsledkem je porucha mikrocirkulace a krevního zásobení životně důležitých orgánů s následným selháváním jejich funkce (2). Klinické projevy nákazy záleží na tom, zda je infikován člověk, který se s malárií dosud nesetkal (primoinfekce) a nebo obyvatel malarické oblasti, který se malárií nakazil již opakovaně. U neimunních osob je základním projevem horečnatý malarický záchvat. Opakované nákazy způsobují částečnou odolnost vůči onemocnění označovanou jako **semiimunita**. U semiimunních osob bývá průběh onemocnění lehký a nákaza se někdy projevuje pouze asymptomatickou parazitémií. Onemocnění terciánou či kvartánou má dobrou prognózu. Onemocnění tropickou však u osob, které se s nákazou setkaly poprvé, ohrožuje život. Pokud není včas rozpoznáno a léčeno, může během několika dnů dojít k prudkému zhoršení stavu. Rozvíjejí se porucha vědomí, šok, známky selhávání ledvin, plic, jater a krvácivé projevy. Tento průběh se označuje jako **maligní malárie**. Smrtelnost importované tropiky kolísá kolem 1 %, ale u maligní formy i při intenzivní péči dosahuje 20 %. Rozhodující pro záchranu života je včasná diagnóza a příslušná terapie, kterou je třeba zahájit do 5. dne od vzniku prvních příznaků onemocnění.

Diagnóza

Lékař má pomyslet na malárii u každého horečnatého onemocnění pacienta, který v posledních týdnech až měsících pobýval v malarické oblasti. Předpokladem správné diagnózy je podrobná cestovní anamnéza. Ptáme se na místo pobytu, výskyt komárů, způsob ochrany před napadením komáry a na užívání chemoprophylaxe. Tato podstatně snižuje výskyt a zlepšuje prognózu, ale onemocnění jednoznačně nevylučuje. Laboratorní diagnostika se opírá o mikroskopický průkaz plazmodií v erythrocytech periferní krve odebrané z břiška prstu nebo ušního lalůčku. K nalezení plazmodií slouží tzv. tlustá kapka a k jejich druhovému určení tenký krevní nátěr. Oba nátěry necháme zaschnout při pokojové teplotě a ihned odešle-

me do parazitologické laboratoře. Výsledek vyšetření je znám do jedné až dvou hodin po dodání nátěrů do laboratoře. Intenzitu parazitémie hodnotíme buď procentem parazitovaných erythrocytů a nebo počtem asexuálních stadií parazita v 1 μ l krve. Negativní výsledek jednoho vyšetření malárii nevylučuje, a proto vyšetření několikrát opakujeme.

Léčení

Předpokladem úspěšné léčby zvláště tropické malárie je včasná a přesná diagnóza a včasné podání účinného **antimalarika**. Je třeba vědět, zda se u nemocného jedná o tropickou či netropickou malárii (terciánou nebo kvartánou) a jak vysoká je parazitémie. Přítomnost plazmodií ve více než 2 % červenýchrvinek svědčí pro maligní průběh onemocnění. Nemocné s malarickou primoinfekcí hospitalizujeme. Ambulantně léčíme osoby pocházející z malarických oblastí, u nichž důvodně předpokládáme semiimunitu (jejich pobyt mimo malarickou oblast netrvá déle než 3 roky). Ambulantně lze léčit také české občany s bezpečně prokázanou terciánou a to za předpokladu sledování jejich klinického stavu a parazitémie. Nemocné hospitalizujeme zpravidla na infekčním oddělení, které spolupracuje s parazitologickou laboratoří, má k dispozici potřebné léky a v případě maligního průběhu zajistí intenzivní péči o nemocného. Volba antimalarika záleží na druhu infikujícího plazmodia, na oblasti kde došlo k nákaze (výskyt rezistence na antimalarika) a na přítomnosti klinických či laboratorních známek maligního průběhu. Zjišťujeme, jakou nemocný užíval chemoprophylaxi a zda již nebyl antimalarikem léčen. Pokud řádně užíval účinnou chemoprophylaxi, předpokládáme rezistenci a k léčbě

zvolíme jiné antimalarikum. Ověříme si, zda některé antimalarikum není u nemocného kontraindikováno nebo zda antimalarikum nesnáší (3). Dbáme na správné dávkování s přihlédnutím k tělesné hmotnosti. Doporučená dávka se vyjadřuje v podobě baze (např. u chlorochinu, meflochinu či primachinu) nebo v podobě soli (u chininu). Perorální antimalarika se nedostatečně vstřebávají při zvracení, průjmu a také za šoku. Zvrátí-li nemocný lék do půl hodiny po podání, dávku opakujeme. Zvrací-li během 30 až 60 minut po aplikaci, podáme znovu poloviční dávku antimalarika. Antimalarika nikdy nepodáváme na lačno. Po aplikaci účinného antimalarika dochází během 48 až 72 hodin ke snížení horečky, zlepšení stavu a výraznému poklesu parazitémie (4). Pokud nedošlo ke zlepšení, podali jsme nevhodné antimalarikum, nebo jsme užili správný lék nevhodnou aplikační cestou či v nedostatečné dávce a nebo je původce onemocnění na užití antimalarikum rezistentní. Příčinou nedostatečné terapeutické odpovědi může také být vznik některé z komplikací, např. pneumonie, infekce močových cest aj. Přehled antimalarik dostupných v ČR a jejich dávkování podává tabulka 2. Vedlejší účinky a kontraindikace těchto léků obsahuje tabulka 3.

Antimalarika působí na různá stadia malarických parazitů. K odstranění horečnatých záchvatů se užívají schizontocidní antimalarika účinkující na krevní schizonty. Jsou to chlorochin, chinin, meflochin, atovaquon a artemisiny. Pomalý schizontocidní účinek mají také sulfonamidy, sulfony, proguanil a některá antibiotika především tetracykliny a linkosamidy. K prevenci relapsů terciány se užívá primachin, který působí na hypnozoity přetrvávající v jaterních buňkách. Bohužel, ve většině

Tabulka 2. Antimalarika užívaná v ČR k léčbě importované malárie

Antimalarikum	Dávka pro dospělé	Dávka pro děti
chlorochin DELAGIL tbl. (150 mg baze)	600 mg baze, za 6 hodin, za 24 a 48 hodin 300 mg baze	10 mg/kg a dále 5 mg/kg
meflochin LARIAM tbl., MEPHAQUIN tbl. (250 mg baze)	750,500 a při tělesné hmotnosti > 60 kg ještě 250 mg baze v 6–8 hodinových intervalech 1 den	25 mg/kg v 1 až 2 dávkách 1 den
chinin sulfát (per os)	3x 600 mg soli /den po 8 hodinách 3–7 dnů (vždy v kombinaci s doxycyklinem)	25 mg/kg/den ve 3 dávkách 3–7 dnů (v kombinaci s doxycyklinem či klindamycinem)
chinin dihydrochlorid (i. v.)	nárazová dávka 20 mg/kg během 4 hodin a pak 10 mg/kg každých 8 hod. (maximální dávka 1,8 g/den) 3–5 dnů	nárazová dávka 20 mg/kg během 4 hodin a dále 10 mg/kg každých 8 hodin 3–5 dnů
atovaquon s proguanilem MALARONE tbl. (250 mg + 100 mg)	4 tbl. / den v 1 až 2 dávkách 3 dny	1–4 tbl/den dle tělesné hmotnosti (dětím s tělesnou hmotností > 11 kg) 3 dny
doxycyklin DEOXYMYKOIN tbl. (100 mg)	2x 100 mg / den 7 dnů (v kombinaci s chininem)	2 mg /kg /den 7 dnů (v kombinaci s chininem)
klindamycin DALACIN cps. (150, 300 mg)	3x 600 mg/den 5 dnů (v kombinaci s chininem)	25 mg/kg/den ve 3 dávkách 5 dnů (v kombinaci s chininem)
primachin PRIMAQUINE tbl. 15 mg baze	15–30 mg baze / den 14 dnů (protirelapsová léčba terciány)	0,3 mg baze/kg/den 14 dnů (protirelapsová léčba terciány)

Tabulka 3. Vedlejší účinky a kontraindikace antimalarik

Antimalarikum	Vedlejší účinky	Kontraindikace
chlorochin	nauzea, zvracení, průjem, bolesti hlavy, vyrážka, pruritus, zhoršení psoriázy a porfyrie	epilepsie, retinopatie, porfyrie, poruchy krve tvorby, myastenie, léčba inhibitory aminoxidáz
proguanil	nauzea, zvracení, aftózní stomatitida	přecitlivělost na proguanil
meflochin	nauzea, zvracení, průjem, bolest hlavy, nespavost, deprese, poruchy koordinace a rovnováhy, bradykardie, zvýšení účinku perorálních antikoagulantů	epilepsie, duševní choroby, I. trimestr těhotenství, poruchy vedení vzruchu v srdci, léčba digitoxinem, beta blokátory a blokátory vápníkových kanálů
chinin	hořká chuť v ústech, hučení v uších, zhoršení sluchu, rozmazané vidění, nauzea, zvracení, arytmie, hypoglykémie	fibrilace síní, neuritida zřakového nervu, bradyarytmie, myastenie
doxycyklin	nauzea, zvracení, průjem, fotosenzitivita, zvýšení účinku perorálních antikoagulantů a antidiabetik	těhotenství, děti do 8 let věku
atovaquon s proguanilem	nauzea, průjem	těžší nedostatečnost ledvin, těhotenství (dosud málo zkušeností)
primachin	nauzea, zvracení, metemoglobinémie, leukopénie, hemolýza	deficit G-6-PD erytrocytů, poruchy krve tvorby, těhotenství

Tabulka 4. Stupeň rezistence na antimalarika

Stupeň rezistence	Definice
S – citlivost	asexuální stadia parazity vymizí do 7. dne po zahájení léčby a během 28 dnů se v krvi znovu neobjeví
R – rezistence R I	asexuální stadia přechodně vymizí, ale znovu se objeví mezi 7. až 28. dnem
R II	asexuální stadia nevymizí, ale během 48 hodin se jejich počet sníží více než o 75 %
R III	asexuální stadia klesnou o méně než 25 % nebo jejich počet dokonce stoupá

malarických oblastí světa není účinná léčba obecně dostupná. V rozvojových zemích řada nemocných buď vůbec není léčena a nebo se léčí nedostatečně účinným lékem. Pokud se užije účinný lék, často se podává v nedostatečné dávce, po nedostatečnou dobu a někdy zbytečně, když se o malárii u nemocného nejedná. Tyto skutečnosti spolu se spontánní genetickou mutací přispívají k celosvětovému nárůstu **rezistence plazmodií na antimalarika**. Rezistence znamená schopnost plazmodia přežít a množit se vzdor aplikaci a dostatečnému vstřebání antimalarika v dávce, která obvykle vede k eliminaci parazita. Rozeznáváme tři stupně rezistence uvedené v tabulce 4.

V šedesátých letech minulého století se objevila rezistence *Pl. falciparum* na chlorochin, který byl do té doby plně účinným, bezpečným a snadno dostupným lékem. Rezistence se rozšířila do většiny malarických oblastí. V současnosti lze chlorochin užít k léčbě tropiky pouze ve střední Americe západně od Panamského průplavu, v Karibiku a v některých zemích Středního východu. Později se objevily rezistence *Pl. falciparum* na kombinaci pyrimetaminu se sulfadoxinem (přípravek Fansidar), na meflochin a také snížená citlivost vůči chininu. Kmeny *Pl. falciparum* se sníženou citlivostí vůči chininu se vyskytují ložiskovitě v jihovýchodní Asii, střední Africe a v Amazonské oblasti. Proto chinin podáváme vždy v kombinaci s dalším antimalarikem. Rezistence na meflochin se vyskytuje přede-

vším v pohraničních oblastech Thajska, ve Vietnamu, v Indonézii, na Filipínách, v některých státech Afriky a v Amazonii. Rezistence na kombinaci atovaquonu s proguanilem byla dosud pozorována jen ojediněle v západní Africe. V některých oblastech se vyskytují multirezistentní kmeny *Pl. falciparum*, které jsou odolné nejméně na 2 antimalarika s odlišnou chemickou strukturou. Přibývá zpráv o snížené citlivosti *Pl. vivax* na chlorochin a primachin a to především na některých indonéských ostrovech, v některých oblastech Indie, Thajska a jižní Ameriky. Malarická plazmodia jsou dnes vesměs rezistentní na pyrimetamin i proguanil, a proto se tato antimalarika v monoterapii již neužívají (2).

U terciány a kvartány je lékem volby chlorochin. Dospělému podáme 1. den 600 mg, za 6 hodin 300 mg a v dalších 2 dnech vždy 300 mg baze denně. Pokud se nemocný nevrací brzy do malarické oblasti, doplníme protizáchvatovou léčbu terciány protirelapsovou kúrou primachinem v dávce 15 mg baze/den podávanou po dobu 14 dnů. Před zahájením léčby primachinem vždy vyšetříme aktivitu glukózo-6-fosfodehydrogenázy červených krvinek, neboť u osob s deficitem tohoto enzymu podání primachinu může vyvolat hemolýzu. Při nesnášenlivosti chlorochinu či u terciány se sníženou citlivostí na chlorochin lze k léčbě užít meflochin (postačí dávka 10 až 15 mg/kg hmotnosti a den) nebo kombinaci atovaquonu s proguanilem. V obou případech protizáchva-

tovou léčbu nutno doplnit protirelapsovou kúrou. U terciány získané v oblastech s výskytem snížené citlivosti *Pl. vivax* na primachin (jihovýchodní Asie a západní Pacifik jižně od rovníku) podáváme primachin v dávce 30 mg baze/den po dobu 14 dnů. Zvýšenou dávku primachinu podáváme také nemocným s tělesnou hmotností větší než 80 kg a nemocným s relapsem terciány, který vznikl po předchozí léčbě běžnou protirelapsovou dávkou.

Vzhledem k téměř celosvětovému výskytu rezistence *Pl. falciparum* na chlorochin je u tropické malárie lékem volby meflochin. Dospělému podáme 750 mg, za 6 hodin 500 mg a u nemocných s tělesnou hmotností přesahující 60 kg za 12 hodin po začátku léčby ještě 250 mg. Kontraindikací meflochinu jsou přecitlivělost na meflochin, epilepsie a psychické poruchy, blokády vedení vzruchu v myokardu a 1. trimestr těhotenství. K léčbě nekomplikované tropiky můžeme užít také perorální chinin v kombinaci s doxycyklinem a nebo přípravek Malarone. Jde o kombinovaný lék, kde 1 tbl. obsahuje 250 mg atovaquonu a 100 mg proguanilu. Dospělým podáme 4 tbl. denně v 1 až 2 dílčích dávkách s jídlem po 3 dny. Malarone užijeme u nemocných, u nichž je podání meflochinu kontraindikováno a nebo jde o tropiku rezistentní na meflochin. Kontraindikací jeho použití je těžší porucha ledvin. Malarone nikdy nepodáváme spolu s tetracykliny, neboť tyto výrazně snižují hladinu atovaquonu. Tropiku způsobenou *Pl. falciparum* se sníženou citlivostí na meflochin lze léčit kombinací meflochinu s doxycyklinem, chininu s doxycyklinem a nebo přípravkem Malarone. V některých evropských zemích je pro léčbu nekomplikované tropiky rezistentní na chlorochin i meflochin k dispozici přípravek Riamet. Jde o kombinované antimalarikum obsahující v 1 tbl. 20 mg artemetheru a 120 mg lumefantrinu. Podávají se denně 2× 4 tbl. v 8 hodinovém intervalu po dobu 3 dnů.

Nemocné s maligní malárií léčíme na jednotce intenzivní péče. Lékem volby je chinin aplikovaný intravenózně. Začínáme nárazovou dávkou: buď 20 mg soli na kg tělesné hmotnosti v infuzi 5% glukózy trvající 4 hodiny nebo 7 mg soli na kg hmotnosti aplikujeme infuzní pumpou během 30 minut. Dále pokračujeme dávkou 10 mg na kg hmotnosti v 4 hodinové infuzi aplikované po 8 hodinách. Maximální denní dávka je 1,8 g soli. Od 3. dne léčby denní dávku o třetinu až polovinu snižujeme a co nejdříve přejdeme na perorální léčbu. Nárazovou dávkou chininu neaplikujeme nemocným, kteří v posledních 24 hodinách již užívali chinin nebo meflochin. Chinin podáváme vždy v kombinaci s doxycyklinem. U dětí do 8 let a u těhotných žen místo doxycyklinu užijeme klindamycin. Tělesnou teplotu nemocných

udržujeme pod 38 °C a monitorujeme stav vědomí, diurézu, hodnoty pulzu i krevního tlaku. Sledujeme hodnoty krevního obrazu, hemokagulace, ledvinné a jaterní funkce, parametry acidobazické i hydromineralní rovnováhy, glykémii a elektrokardiogram.

Úspěšnost léčby kontrolujeme denním stanovením parazitémie až do vymizení asexuálních forem z periferní krve. V prvních 24 hodinách léčby může parazitémie ještě stoupnout. Její vzestup po 36 až 48 hodinách od zahájení léčby však znamená selhání terapie. Parazitēmii kontrolujeme také 7. a 28. den po ukončení léčby, abychom včas odhalili rekrudescenci v důsledku snížené citlivosti vyvolávajícího plazmodia na užitá antimalarika. Laboratorní známkou úspěšné léčby jsou také zvyšování hodnot trombocytů a pokles aktivity sérové laktátdehydrogenázy. V rekonvalescenci sledujeme mizení splenomegalie, ústup anémie a normalizaci funkce jater i ledvin. Nemocného upozorníme na skutečnost, že onemocnění nezanechává imunitu a že v případě dalšího výjezdu do malarické oblasti musí dodržovat doporučenou profylaxi.

Profylaxe

Nákaze malárií i jejímu závažnému průběhu lze předcházet dodržováním profylaktických opatření (viz tabulka 5). Tato můžeme rozdělit na **expoziční profylaxi** tj. ochranu před přísátím infikovaného komára a na **chemoprofylaxi**, tj. užívání profylaktických dávek antimalarik. Všechny osoby cestující do malarické oblasti podrobně poučíme o způsobu nákazy, příznacích onemocnění, významu i způsobu ochrany před nákazou se zdůrazněním, že malárie, a to především tropická, může ohrozit život cestovatele (6). Hlavní zásady expoziční profylaxe uvádíme v tabulce 6.

Při úvaze, jakou chemoprofylaxi doporučíme, zhodnotíme následující skutečnosti:

1. výskyt malárie včetně sezónnosti jejího výskytu v místech zamýšleného pobytu, intenzitu přenosu, podíl tropické malárie a výskyt rezistence plazmodií na antimalarika; v řadě oblastí je výskyt nákazy ložiskovitý a malárie se nevyskytuje v celé zemi; např. v Thajsku nákaza nehrozí v Bangkoku, ve velkých městech ani v pobřežních turistických centrech; naproti tomu na venkově a zvláště v zalesně-

ných pahorkatinách existuje celoroční riziko nákazy, které je zvláště vysoké v pohraničních oblastech; původcem je v 60 % *Pl. falciparum*; většina jeho kmenů je zde vysoce rezistentní na chlorochin; některé kmeny jsou rezistentní i na meflochin a mají sníženou citlivost k chininu

2. délka a program pobytu (ve městě či na venkově, v nížině či ve vysokých horách; nutnost pobytu venku v nočních hodinách); riziko nákazy je ve většině velkých měst jihovýchodní Asie a střední či jižní Ameriky a také v oblastech s nadmořskou výškou přesahující 2000 metrů zanedbatelné; naopak v Africe a na indickém subkontinentu riziko nákazy hrozí i ve velkých městech

3. věk a zdravotní stav cestovatele; malárie více ohrožuje kojence, těhotné ženy a osoby vyššího věku; zvýšené riziko komplikací je u nemocných chorobami srdce, plic, ledvin, cukrovkou a u osob po splenektomii; vedlejší účinky chemoprofylaxe jsou častější u alergiků a u osob, které trvale užívají další léky

4. vedlejší účinky a kontraindikace navrhovaného antimalarika a jeho interakce se současně podávanými léky

5. dostupnost zdravotní péče v místě pobytu.

Na základě zvážení těchto skutečností chemoprofylaxi buď doporučíme nebo nedoporučíme a cestovatel se bude pouze chránit před napadením komáry. Cestovatele upozorníme na správné uložení antimalarik v tropickém klimatu, na možné vedlejší účinky a především na nutnost pravidelného užívání doporučeného přípravku vždy ve stejný den a dobu. Již vynechání jedné tabletky může způsobit onemocnění. Antimalarika užíváme zpravidla večer, s jídlem či po jídle a dostatečně zapijeme. Žádné chemoprofylaktikum není účinné ve 100 % a cestovatel může onemocnět buď v průběhu chemoprofylaxe či po jejím ukončení. K selhání profylaxe dochází např. v důsledku sníženého vstřebávání antimalarika v průběhu průjemového onemocnění. Malárie u osob užívajících chemoprofylaxi má však lehčí průběh. Profylaxi chlorochinem či meflochinem zpravidla začínáme užívat týden před vstupem do malarické oblasti a pokračujeme 4 týdny po jejím opuštění. Proguanil, doxycyklin

a kombinaci atovaquonu s proguanilem začínáme užívat 1 až 2 dny před odjezdem. Užívání atovaquonu s proguanilem ukončíme již 7. den po opuštění malarické oblasti. V případě náhlého a neplánovaného vstupu do malarické oblasti uijeme chlorochin v dávce 300 mg/den obden a pak pokračujeme v běžném dávkování 300 mg týdně. Profylaxi meflochinem při náhlém odjezdu zahájíme podáním 1 tbl. denně po 3 dny a dále pokračujeme obvyklou dávkou 1 tbl. týdně. Tímto dávkováním rychleji dosáhneme ochranné hladiny meflochinu v krvi. Mírné vedlejší účinky (nauzea, pocit závratí, slabost, nespavost, divoké sny) udává asi 10 % osob užívajících profylaxi meflochinem, ale závažnější účinky vedoucí k přerušení profylaxe vznikají jen asi u 0,5 % osob. Vedlejší účinky meflochinu se zpravidla objeví již po prvé či druhé profylaktické dávce. Proto profylaxi tímto přípravkem raději zahájujeme již 2 až 3 týdny před odjezdem, abychom si ověřili snášenlivost přípravku. Profylaxi meflochinem nedoporučujeme těhotným a kojícím ženám a žena by neměla otěhotnět po dobu 3 měsíců od ukončení této profylaxe. U některých osob meflochin zhoršuje prostorové vidění a koordinaci pohybů, a proto ho nedoporučujeme pilotům, řidičům hromadné dopravy, potápěčům či horolezcům. Nepodáváme ho současně s beta blokátory, blokátory kalciového kanálu a fenothiaziny, neboť potencují zpomalující vliv meflochinu na vedení vzruchu v srdci. Vedlejší účinky chlorochinu i meflochinu jsou častější při současném požívání alkoholu. Kombinace chlorochinu s proguanilem je vhodná k profylaxi pouze do oblastí s mírnou rezistencí na chlorochin a její účinnost v řadě oblastí nedosahuje 70 %. Doxycyklin užíváme po jídle a po polknutí tablety zůstaneme nejméně 30 minut ve vzpřímené poloze, abychom zabránili refluxu do jícnu. Při profylaxi doxycyklinem je třeba se vyhnout pobytu na přímém slunci. V posledních letech se v zahraničí k profylaxi malárie začíná používat také primachin a to v dávce

Tabulka 5. Profylaxe malárie cestovatelů

poučení cestovatele	podrobné poučení o způsobu nákazy, příznacích onemocnění a o možnostech ochrany před nákazou; zdůrazníme, že malárie může ohrozit život cestovatele
expoziční profylaxe	fyzikální a chemické prostředky bránící přísátí infikovaného komára
použití antimalarik	chemoprofylaxe: pravidelné užívání profylaktické dávky antimalarika během pobytu v malarické oblasti pohotovostní (nouzová) samoléčba: cestovatel užije terapeutickou dávku antimalarika, když má podezření z onemocnění a nemůže během 24 hodin konzultovat lékaře

Tabulka 6. Zásady expoziční profylaxe

omezíme pobyt venku v době od západu do východu slunce
oděv světlé barvy, nepřilehající k tělu, dlouhé rukávy a nohavice
kůži nekrytou oděvem ošetříme repelentním prostředkem
obytná místnost i ložnice mají být prosté komárů
• sítě v oknech a dveřích
• pravidelné vystřikání insekticidním sprejem
• elektrický odpařovač insekticidního prostředku
• místnost s klimatizací
lůžko opatříme moskytiérou impregnovanou insekticidem
bydlení volíme co nejdále od lůžišť komárů
expoziční profylaxi provádíme i v průběhu chemoprofylaxe

Tabulka 7. Profylaktické dávky antimalarik

Anti-malarikum	Dávka		Zahájení a ukončení profylaxe	
	dospělí	děti	před vstupem do malarické oblasti	po odjezdu z malarické oblasti
chlorochin	300 mg baze 1x týdně (osoby s tělesnou hmotností >70kg 450 mg)	5 mg /kg 1x týdně (od 8. týdne života)	1 týden	4 týdny
proguanil (vždy spolu s chlorochinem)	2x 100 mg denně	3 mg /kg/den ve 2 dávkách dětem starším 3 měsíců	1–2 dny	4 týdny
meflochin	250 mg baze 1x týdně	5 mg/kg 1x týdně dětem starším 3 měs. a s těl. hmotností >5kg	1–3 týdny	4 týdny
doxycyklin	100 mg denně (po jídle, zapít, 30 min. vzpřímená poloha těla)	2 mg/kg denně dětem od 8 let	1–2 dny	4 týdny
atovaquon/proguanil	250 mg/100 mg denně	1/4 až 3/4 tablety denně dětem s těl. hmotností 11–40 kg	1–2 dny	7 dnů

30 mg/den. Působí na jatrní schizonty *Pl. falciparum* i *Pl. vivax*. Profylaxi začínáme 1. den před odjezdem a končíme 7. den po návratu. K dlouhodobé profylaxi lze užít chlorochin, proguanil a při dobré snášenlivosti meflochin. Profylaxi doxycyklinem lze užívat až 6 měsíců a kombinaci atovaquonu s proguanilem zatím nejdéle 3 měsíce. Pokud lze v místě pobytu k profylaxi použít více antimalarik, doporučuje se tato střídát v intervalu 3 až 4 měsíců (6). Profylaktické dávky antimalarik pro dospělé i děti obsahuje tabulka 7.

Pohotovostní samoléčba (standby emergency treatment) je léčba horečnatého onemocnění, které svými příznaky cestovateli připomíná malárii. Cestovatel, kterého lékař podrobně poučil o příznacích onemocnění malárií, si vezme na cestu lékařem předepsanou terapeutickou dávku antimalarika. Tuto užije tehdy, má-li vážné podezření, že onemocněl malárií. Léčbu má zahájit nejpozději 3. den po vzniku prvních příznaků onemocnění. Samoléčbu doporučujeme především při pobytu cestovatele v místech, kde v případě onemocnění nemůže během 24 hodin konzultovat lékaře. Také při pobytu v oblasti s malým až zanedbatelným rizikem nákazy často místo chemoprophylaxe doporučujeme jen expozici profylaxi a pohotovostní léčbu. Podobně postupujeme i tehdy, je-li účinná chemoprophylaxe u cestovatele kontraindikována. K pohotovostní léčbě doporučujeme v oblasti se zachovalou citlivostí *Pl. falciparum* chlorochin, v oblastech s rezistencí

na chlorochin doporučíme meflochin a u osob s jeho kontraindikací kombinaci atovaquonu s proguanilem. Při cestách do oblastí s vysokým rizikem nákazy však vždy doporučujeme chemoprophylaxi. Pro případ selhání chemoprophylaxe v místě s nedostupnou lékařskou péčí doporučíme cestovateli ještě pohotovostní léčbu a to jiným antimalarikem, než které užívá profylakticky. I po zahájení samoléčby by cestovatel měl co nejdříve navštívit lékaře. Ten onemocnění malárií potvrdí či vyloučí, zhodnotí účinnost samoléčby a případně zjistí jinou příčinu horečky (7). Pokud cestovatel dále pobývá v rizikové oblasti, vezme si 7. den po zahájení samoléčby opět profylaktickou dávku antimalarika a pokračuje v chemoprophylaxi. Ani dlouhodobá profylaxe nevede k rozvoji imunity a chemoprophylaxi je třeba užívat po celou dobu pobytu v malarické oblasti.

Závěr

Podrobnější informace o diagnostice, léčbě i profylaxi malárie mohou lékaři získat v Národní referenční laboratoři pro diagnostiku

tropických parazitárních nákaz (Praha 2, Studničkova 7, č. telefonu 224 968 525) a na specializovaných pracovištích tropické a cestovní medicíny lékařských fakult. Informace o riziku nákazy malárií v jednotlivých zemích a o vhodné profylaxi mohou klienti získat v očkovacích centrech Zdravotních ústavů, v poradnách cestovní medicíny při infekčních odděleních či klinikách nemocnic a v Centrech cestovní medicíny zřízených v některých městech. Přehled těchto pracovišť je na internetové adrese <http://www.infekce.cz/centra.htm>. Osoby uvažující o cestě do epidemiologicky či klimaticky náročné oblasti by měly navštívit některé z očkovacích středisek nebo center cestovní medicíny. Zde jim poskytnou potřebné informace o zdravotních rizicích, navrhnou potřebná očkování i způsob ochrany před nákazou malárií. Návštěvu je vhodné uskutečnit v dostatečném časovém předstihu nejlépe 4 až 6 týdnů před odjezdem. Lékař připraví pro klienta individuální očkovací plán a poradí mu, jak se chránit před nákazami přenášenými hmyzem, vodou, potravinami i sexuálním stykem.

Literatura

1. Loutan L. Malaria still a threat to travellers. Int J Antimicrob Agents 2003; 21: 158–163.
2. Šerý V, Bálint O. Tropická a cestovní medicína. Praha, Medon, 1998: 560.
3. Löscher T, Hoelscher M, Nothdurft H. Malaria – Therapie. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 1294–1296.
4. Hatz C. Prophylaxe und Therapie der Malaria in der Praxis. Internist 2004; 45: 677–683.
5. Steffen R. Malaria Prophylaxis. J Trav Med 2003; 10, Suppl 1: 3–7.
6. Knobloch J. Long-term malaria prophylaxis for travelers. J Trav Med 2004; 11: 374–377.
7. Grobush M. Selfdiagnosis and selftreatment of malaria by traveler. In: Keystone J. Travel medicine. Edinburgh: Mosby, 2004: 157–167.
8. Nohýnková E, Stejskal F. Malárie. Interní Med 2005; 28–33.