

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

DIAGNOSTIKA MALÁRIE

Vedoucí bakalářské práce: MUDr. PAVLA PATEROVÁ

HRADEC KRÁLOVÉ, 2016

PAVLA ČERVINKOVÁ

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych touto cestou poděkovala MUDr. Pavle Paterové za odborné vedení, trpělivost a ochotu, kterou mi v průběhu zpracování mé práce věnovala. Poděkování patří i mým rodičům a přátelům, kteří mě po celou dobu mého studia podporovali.

PROHLÁŠENÍ

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové, dne 18. dubna 2016

PAVLA ČERVINKOVÁ

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce je literární rešerší v oblasti onemocnění malárií, která je způsobena prvokem rodu *Plasmodium*.

V první části je malárie popsána z pohledu historie, původců, způsobu přenosu a vývojového cyklu původců onemocnění. V první polovině práce jsou také uvedeny skupiny lidí, které jsou více či méně vnímavé k nákaze malárií. Ve druhé části práce jsou shrnuty současné trendy diagnostiky v České republice a v malarických oblastech, celosvětové rozšíření a současné možnosti antimalarické profylaxe, léčby a rezistence na antimalarika.

V závěru práce jsou shrnuty nejdůležitější poznatky z výše uvedených podtémat, které jsem doplnila v diskuzi o svůj názor na danou problematiku.

Klíčová slova: diagnostika, malárie

ABSTRACT

This work is a literary review in the field of malaria disease, which is caused by a protozoan of the genus *Plasmodium*.

The first part describes malaria from the perspective of history, agents, the way of transmission and development cycle of agents. In the first half of the work are also included groups of people who are more or less susceptible to the malaria infection. In the second part of the work are summerized current trends of diagnostics in the Czech republic and in the malaria regions, worldwide distribution including the Czech republic and current possibilities of antimalarial prevention, treatment and resistance to antimalarial drugs.

In conclusion are summarized the most important findings of the above sub-themes, which I completed in a discussion about my opinions.

Keywords: diagnostics, malaria

OBSAH

1.	ZADÁNÍ- CÍL PRÁCE	7
2.	ÚVOD	8
3.	HISTORIE	9
4.	PŮVODCE	10
4.1	Plasmodium vivax	10
4.2	Plasmodium ovale	11
4.3	Plasmodium malariae	12
4.4	Plasmodium falciparum	13
4.5	Plasmodium knowlesi	14
5.	ZDROJ A PŘENOS NÁKAZY	16
5.1	Vývojový cyklus	16
5.2	Patogeneze	18
5.3	Klinické příznaky a komplikace	18
6.	VNÍMAVÝ JEDINEC	20
6.1	Přenašeči srpkovité anémie	20
6.2	Semi-imunita	21
7.	DIAGNOSTIKA	22
7.1	Diagnostika v ČR	22
7.1.1	Mikroskopický průkaz	22
7.1.2	Krevní obraz	24
7.1.3	Sérologické vyšetření a PCR	25
7.2	Diagnostika v malarických oblastech	25
7.2.1	Rychlé diagnostické testy	25
8.	GEOGRAFICKÉ ROZŠÍŘENÍ A EPIDEMIOLOGIE	27
8.1	Výskyt v ČR	29
8.1.1	Importovaná malárie	29

9.	ANTIMALARICKÁ PROFYLAXE.....	31
9.1	Vakcinace	31
9.2	Expoziční profylaxe	31
9.3	Chemoprofylaxe	32
9.4	Pohotovostní samoléčba.....	35
10.	TERAPIE.....	36
10.1	Antimalarika schizontocidní.....	37
10.2	Antimalarika účinná proti hypnozoitům	39
11.	REZISTENCE NA ANTIMALARIKA.....	41
12.	DISKUSE.....	43
13.	ZÁVĚR.....	44
14.	SEZNAM OBRÁZKŮ	46
15.	SEZNAM TABULEK	47
16.	CITOVANÁ LITERATURA	48

1. ZADÁNÍ- CÍL PRÁCE

Cílem této bakalářské práce je rešerše literárních pramenů v oblasti onemocnění malárií. Zvláštní důraz je kladen na objasnění problematiky historie, původce, zdroje nákazy, cesty přenosu, vnímavého jedince, geografického rozšíření, epidemiologické situace, terapie a profylaxe, rezistence na antimalarika a diagnostiky malárie v ČR a v malarických oblastech.

2. ÚVOD

Téma své bakalářské práce- „Diagnostika malárie“ jsem si vybrala na základě svého zájmu o cestování do exotických zemí. V těchto oblastech je vysoké riziko nákazy tropickými infekcemi. Od vypracování této práce jsem si slíbila, že se podrobně seznámím s problematikou onemocnění malárií, současnými možnostmi profylaxe a léčby.

Malárie je protozoární onemocnění projevující se opakujícími se hořčnatými stavy. Běžně se vyskytuje zejména v tropických a subtropických oblastech Afriky, Asie a Jižní Ameriky. V důsledku oblíbeného cestování je malárie nyní často importována do oblastí, kde její přirozený výskyt byl již eradikován, včetně České republiky. Každý rok je hlášeno přes 200 milionů případů onemocnění, z nichž okolo 600 000 končí smrtí.

3. HISTORIE

První zmínka o malárii pochází z 5. století př. n. l., kdy si slavný indický lékař všiml souvislosti mezi komárem a malarickou horečkou. Již tehdy se jednalo o poměrně rozšířené a závažné onemocnění, které představovalo značný problém pro vojenské výpravy Římanů a Alexandra Velikého, který později na toto onemocnění zemřel. Spekuluje se také o tom, že malárie byla jednou z mnoha příčin, které přispěly k pádu Římské říše (Šerý).

Slovo malárie pochází ze 17. století z italského slova mal'aria, což v překladu znamená špatný vzduch. Tento název vznikl kvůli domněnce, že příčinou malárie je „zkažený vzduch“, který obsahuje jedovaté výpary z močálů. Ze 17. století také pochází první zmínky o kurativním účinku kůry chinovníku. Léčení malárie s využitím sulfátu chinovníku poprvé vyzkoušel v roce 1834 v nemocnici v Anabě francouzský lékař Maillot (Šerý). Možnostmi léčby s použitím chininu se hluboce zabýval německý bakteriolog Robert Koch, který také řešil otázku, jak zničit parazita v lidském těle, nikoliv to, jak se před ním chránit (Dobson, 2009).

Mezníkem v problému malárie byl rok 1880, kdy v Constantinu (Alžírsko) francouzský lékař Charles Louis Alphonse Laveran poprvé pozoroval malarická plasmodia v krvi nemocného. Za tento objev byl později roku 1907 oceněn Nobelovou cenou. První cílený přenos malárie krví od nemocného člověka na zdravého uskutečnili v roce 1883 Marchiafava a Celli. Roku 1898 vědec Grassi vyslovil poznatek, že příčinou přenosu malárie na člověka je komár *Anopheles claviger* (Jírovec, 1954). Jádra malarických plazmodií byla poprvé viděna roku 1891 díky Romanowského metodě, která zahrnovala eosin a methylenovou modř. Později byla tato metoda modifikována a zdokonalena (Gurr).

Dalším mezníkem v historii malárie byl objev britského armádního lékaře Ronalda Rosse. Ten v Indii zkoumal tisíce žaludků moskytů, kde hledal „zabarvené cysty“, jež by byly důkazem přítomnosti plazmodií. Nakonec je našel v žaludeční stěně komára, který se dříve živil krví pacienta trpící malárií (Dobson, 2009).

4. PŮVODCE

Malárie je systémové infekční onemocnění, které způsobuje prvok rodu *Plasmodium*. Celkově existuje okolo 125 infikujících druhů, zahrnující 10 podrodů, avšak pouze 4 druhy jsou patogenní pro člověka, jsou schopné napadat červené krvinky.

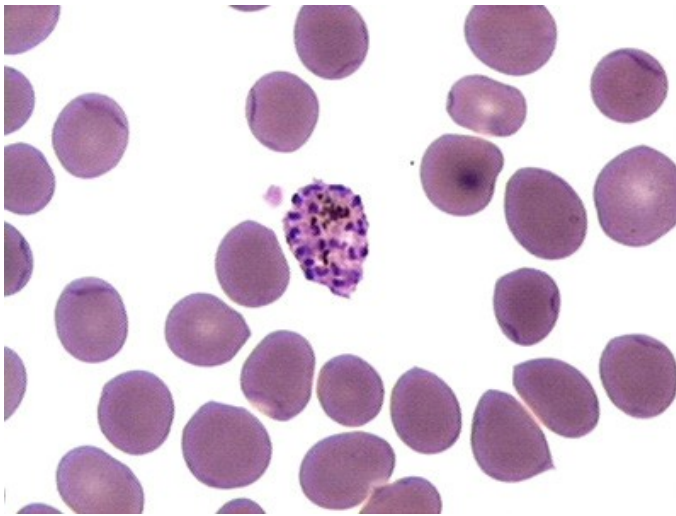
4.1 *Plasmodium vivax*

Tento druh je původcem tzv. benigní terciány (třídenní malárie). Třídenní proto, že vývojový cyklus trvá 48 hodin a každý třetí den se opakují horečky. Vyskytuje se zejména v subtropických a tropických oblastech, ale většinou se s ní nemůžeme setkat v západní tropické Africe.

Při diagnostice si všímáme hned několika hledisek. V tlusté kapce nacházíme hemozoin, hnědozeleně zbarvený pigment, který je produktem jejich metabolismu. Postižené erythrocyty jsou často až 2x větší v porovnání s normálními erythrocyty, avšak jejich tvar zůstává normální, popřípadě se jeví oválný. Pod mikroskopem zpravidla nacházíme všechna vývojová stádia a parazitémie v krvi je většinou do 2%.

Typickým znakem je přítomnost tzv. Schüffnerova tečkování. Mladý trofozoit je schopen zaujmout až polovinu celého erythrocytu. Tento druh také vytváří tzv. hypnozoity. Jedná se o spící stádia, která se nachází v hepatocytech a vznikají ze sporozoitů, která po proniknutí do jater zůstávají v klidu a mohou způsobit pozdní relaps nemoci (Forstl, 2003).

Obrázek 1: Plasmodium vivax



Zdroj: Převzato z (Kho, 2003)

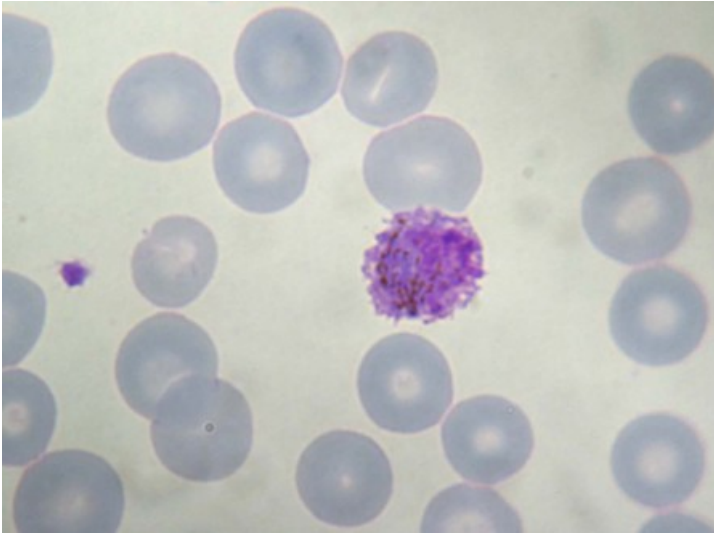
4.2 Plasmodium ovale

Tento druh je druhým původcem tzv. benigní terciány. Vyskytuje se v oblastech tropické Afriky, zejména na jejím západním pobřeží. Můžeme se s ním ale setkat také v některých oblastech jihovýchodní Asie a v západní části Jižní Ameriky.

Velikost infikovaného erythrocytu je většinou až 1,5x větší než je fyziologická velikost erythrocytu. Okraj erythrocytu je často roztřepený a ve všech stádiích (s výjimkou velmi mladého trofozoitu) můžeme najít Schüffnerovo tečkování. I pro tento druh je typické vytváření hypnozoitů, kteří mohou i po několika letech způsobit pozdní relaps onemocnění.

Z charakteristik obou původců benigní terciány plyne, že si jsou z biologického i morfologického hlediska velice podobné. Liší se především okraji infikovaných erythrocytů, na úrovni antigenů a ve velikosti trofozoitů. Trofozoit *Plasmodium ovale* je menší, celistvější, není rozprostřen do amébovitého tvaru jako *Plasmodium vivax* a mnohem výrazněji se barví (Forstl, 2003).

Obrázek 2: *Plasmodium ovale* (zralý samčí gametocyt)



Zdroj: Převzato z (Bashir, 2002-2016)

4.3 *Plasmodium malariae*

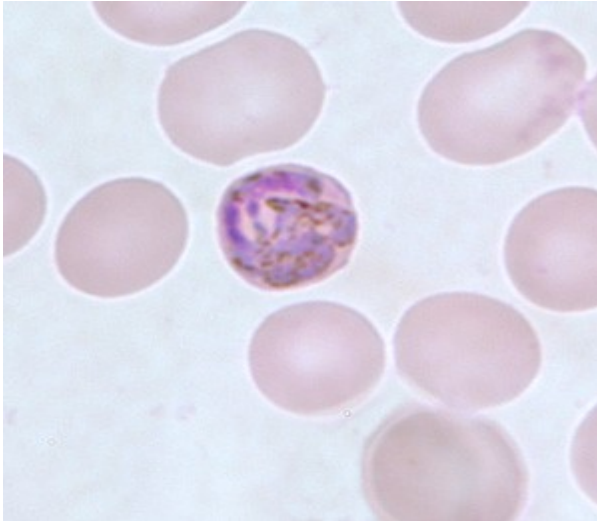
Jedná se o původce tzv. kvartány (čtyřdenní malárie). Jeho vývojový cyklus je pomalý, trvá 72 hodin a každý čtvrtý den je doprovázen záchvatem horeček. Jeho typickými oblastmi výskytu jsou tropické a subtropické země. Procento výskytu malárie způsobené tímto druhem vzhledem k celkovému počtu pacientů trpících malárií je však velice malé.

V periferní krvi nacházíme infikované erythrocyty poměrně malé. Je to způsobeno tím, že *Plasmodium malariae* napadá zejména starší erythrocyty. V nich lze nalézt všechna vývojová stádia, nikoliv však Schüffnerovo tečkování, protože starší erythrocyty již neobsahují na svém povrchu kaveoly (jamky). Mladý trofozoit zaujímá až polovinu celé velikosti erythrocytu, obsahuje zrnitý pigment a výjimkou není ani přítomnost vakuol. Někdy můžeme v nátěru periferní krve narazit na tzv. ptačí oči, kdy cytoplazma prstýnku je umístěna kolem jádra ve středu.

Hodnota parazitémie je většinou menší než 1%. Tento druh na rozdíl od původců benigní terciány nevytváří v játrech hypnozoity, a tak nemůže způsobovat pozdní relaps onemocnění. Specifickou vlastností *Plasmodium malariae* je fakt, že dokáže přežívat několik let ve velice nízkých koncentracích v krevním řečišti a poté se obnovit.

Dojde ke vzniku tzv. rekrudescence, tedy ke znovuobjevení klinických příznaků (Forstl, 2003).

Obrázek 3: *Plasmodium malariae*



Zdroj: Převezato z (Med16)

4.4 *Plasmodium falciparum*

Tento druh způsobuje maligní terciánu (tzv. tropiku). Dříve se pro tuto zimničku používal druhový název *Laverania*, podle svého objevitele. Já však v celé práci budu používat název *Plasmodium*. Ze všech čtyřech druhů je *P. falciparum* nejvíce patogenní. Má vysokou schopnost vyvolat velmi těžký průběh i u vysoce odolných jedinců. Záchvaty neprobíhají pravidelně, většinou v rozmezí 24-36 hodin, avšak často nelze hledat žádnou periodicitu.

Hlavními oblastmi výskytu tohoto druhu jsou tropická Afrika, Srí Lanka či severozápadní Indie. Někdy může zasahovat i do mírného pásma. Parazitémie bývá velmi vysoká, ve většině případů přesahuje 2%.

Tento druh nevytváří hypnozoity, které by způsobovaly pozdní relaps. Stejně tak se v erythrocytech nenachází Schüffnerovo tečkování, ale ojediněle se může vyskytnout Maurerovo tečkování (čárkovité červené tečky).

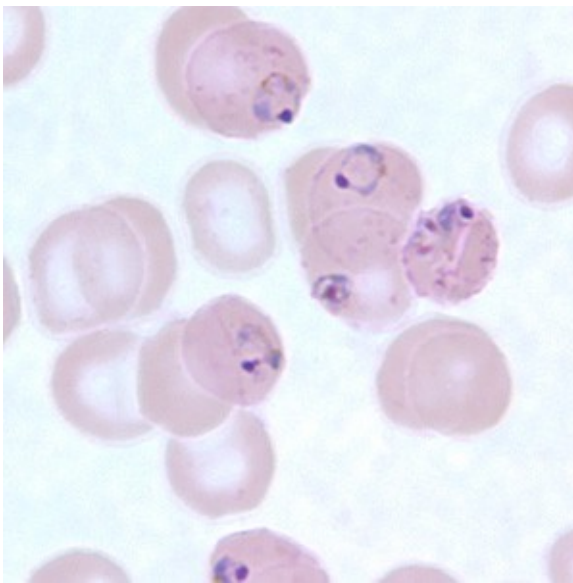
V periferní krvi nalezneme infikované především mladé erythrocyty s časnými stádii plazmodií (mladé trofozoity až gametocyty). Erythrocyty obsahující již starší stádia,

jako schizonty či starší trofozoity, mají často pozměněný povrch a mohou se zachytávat na stěnách cév v určitých tkáních (plíce, játra). Tvar erytrocytů bývá normální.

Mladý trofozoit má tvar prstýnku, nebarví se příliš výrazně a lze najít i dvě jádra. Velice často dochází k výskytu 2-3 mladých trofozoitů v jednom erytrocytu, pak hovoříme o tzv. vícečetné invazi.

Malárie způsobená tímto druhem může trvat klidně až 2 roky (Forstl, 2003).

Obrázek 4: *Plasmodium falciparum* (mladý trofozoit tvaru prstýnku)



Zdroj: Převezato z (Fadel, 2014)

4.5 *Plasmodium knowlesi*

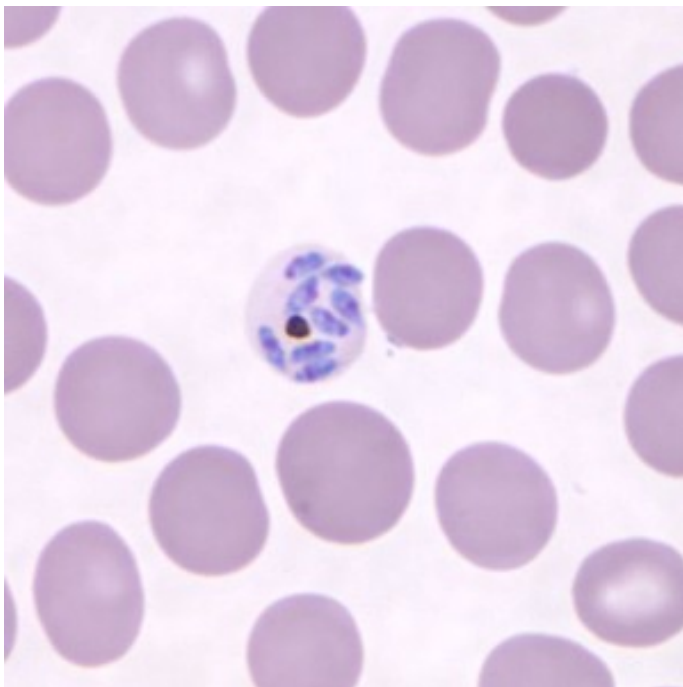
Tento druh je považován za pátého pro člověka patogenního parazita způsobujícího malárii. Vyskytuje se zejména v jihovýchodní Asii a jeho asexuální cyklus trvá 24 hodin (horečka se opakuje každý den), proto se používá pojem tzv. každodenní malárie.

Původně byl tento druh považován za původce malárie u makaků. V roce 1967 bylo poprvé zjištěno, že lze tuto infekci přenést i na člověka. Přesto se většina lidí domnívala, že počet případů nakažených *P. knowlesi* je velice nízký, až sporadický. Vědecké studie skupiny Kuching ale zjistily, že právě *P. knowlesi* je hlavním parazitem způsobující malárii třeba v Malajsii (White, 2008).

Plasmodium knowlesi je morfológickou stavbou velice podobné druhům *P. falciparum* a *P. malariae* (Antinori, 2012). Mikroskopické rozlišení není tak přesné jako diagnostika pomocí PCR, real-time PCR či rychlé diagnostické testy (van Hellemond, a další, 2009).

Tento druh nevytváří hypnozoity, způsobuje tedy tzv. nerecidivující malárii. Onemocnění způsobené tímto druhem ve většině případů není nijak závažné, často asymptomatické, ale může způsobovat i těžké formy malárie. Nejčastěji jsou tyto stavy doprovázeny těžkými dysfunkcemi jater, selháním ledvin, žloutenkou či respirační tísní (Antinori, 2012).

Obrázek 5: *Plasmodium knowlesi* (zralý schizont v tenkém roztěru)

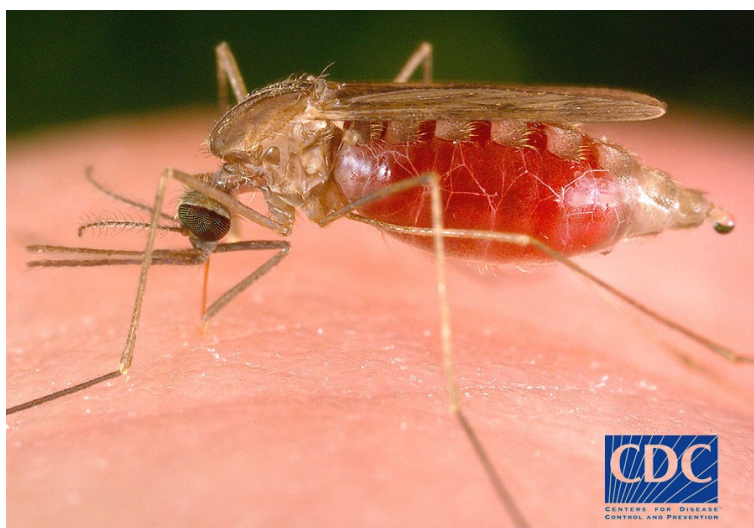


Zdroj: Převezato z (<http://www.cdc.gov/dpdx/malaria/gallery>, 2013)

5. ZDROJ A PŘENOS NÁKAZY

Zdrojem onemocnění je nejčastěji infikovaný člověk, v jehož krvi jsou přítomné gametocyty parazita. V případě nákazy *Plasmodium knowlesi* mohou být rezervoárem i některé druhy opic. Za přenos malárie je většinou zodpovědná samička komára rodu *Anopheles*. V menším měřítku dochází k přenosu během krevních transfuzí, opakovaně použitými jehlami či injekčními stříkačkami. V ojedinělých případech může dojít ke kongenitální infekci, pak se jedná o přenos infekce z matky na plod (Göpfertová, a další, 2015).

Obrázek 6: Komár *Anopheles*



Zdroj: Převzato z (CDC, 2012)

5.1 Vývojový cyklus

Vývojový cyklus je velice složitý a je popsán na obrázku č. 7. Prvok se dostává do těla při bodnutí samičky komára skrz kůži společně se slinami ve formě **sporozoitů**. Ty poměrně rychle, obvykle do hodiny, vstupují do krevních kapilár a cirkulací se dostávají do hepatocytů. Nastává tzv. **extraerytrocytární fáze**, během níž dochází k asexuálnímu množení v tzv. **schizonty**, a která je odlišná pro jednotlivé druhy *Plasmodií*. *Plasmodium falciparum*, *P. malariae* a *P. knowlesi* se začínají množit ihned po invazi do hepatocytů, zatímco *P. vivax* a *P. ovale* se mohou začít množit i za několik měsíců (let) po infekci. Pro tyto spící formy se používá název **hypnozoiti**. Jsou schopné

5.2 Patogeneze

Během erythrocytární fáze dochází k lýze erythrocytu a kromě merozoitů se uvolní i různé toxické látky, metabolity a antigeny. Tento obsah pak je napaden imunitním systémem infikovaného a aktivuje makrofágy, které produkují cytokiny a protizánětlivé mediátory, jež jsou odpovědné za horečnaté stavy a další doprovodné symptomy (Hobstová, 2012).

Nejnebezpečnějším druhem způsobujícím malárii je *Plasmodium falciparum*. Na rozdíl od ostatních druhů vykazuje schopnost cytoadherence infikovaných erythrocytů k endotelu cév a zabraňuje destrukci ve slezině. Nejvyšší schopnost adherence je ve druhé části vývojového cyklu. Prvok má ve své membráně protein PfEMP1, který je schopný zabudovávat se do membrány erythrocytu. Tento protein je kódován genem z rodiny vysoce variabilních genů VAR, která zahrnuje okolo 60 genů. Díky variabilitě je poměrně odolný vůči imunitnímu systému. PfEMP1 bývá diagnostikován pomocí elektronového mikroskopu na povrchu jako tzv. knoflík, který slouží k upevnění erythrocytu k cévnímu endotelu (Dondorp, a další, 2010).

5.3 Klinické příznaky a komplikace

Počáteční příznaky bývají nespecifické, patří mezi ně bolest hlavy a svalů, únava, zvýšená teplota přecházející v horečku, která bývá doprovázena pocením, zimnicí, nevolností či nechutenstvím. Jedním z diagnostických znaků je periodické opakování vysokých horeček. Horší je to v případě infekce *Plasmodium falciparum*, protože se horečky neopakují příliš pravidelně. Malarické záchvaty jsou často doprovázeny zvracením a totálním vyčerpáním organismu. Na pohmat mohou být patrná zvětšená játra a slezina.

Nejtěžší průběh onemocnění je u neimunních nebo imunosupresivních jedinců, nejčastěji u dětí. Ve většině případů jsou tyto případy následkem infekce *P. falciparum*, v menší míře *P. vivax*, a to v místech, kde se vyskytuje rezistence na chlorochin. Těžký průběh je vždy způsoben kombinací několika faktorů.

Mezi nejčastější komplikace patří **anemie** a **hypoglykémie**. Anémie je způsobená destrukcí velkého počtu infikovaných erythrocytů a přímo úměrně souvisí s hodnotou

parazitémie. Anemie a hypoglykémie představují nejvyšší riziko pro malé děti a těhotné ženy. Hypoglykémie vzniká na základě nedostatku glukózy, protože parazité využívají glukózu jako zdroj energie. Během malarických záchvatů pacient velice omezeně přijímá potravu a často také zvrací, navíc zásoba glykogenu v játrech je také brzy vyčerpána. Obě tyto komplikace musí být léčeny a sledovány.

Nejčastější příčinou úmrtí při těžkém průběhu malárie bývá **metabolická acidóza**. Je způsobena nahromaděním mléčné kyseliny a dalších organických kyselin v důsledku ischemie tkání. S metabolickou acidózou často souvisí **ARDS**. Tento syndrom se projevuje těžkým dýcháním. Za jeho příčinu je většinou považována právě kompenzace metabolické acidózy, může však být způsobena i těžkou infekcí plic či těžkou anémií.

Velmi nebezpečnou komplikací je **mozková malárie (kóma)**, kdy se infikované erythrocyty dostávají do mikrocirkulace mozku. U dětí může tento stav nastat poměrně rychle i pouze po 2 dnech přetrvávající horečky. Děti i jiní pacienti často propadají v kóma následkem záchvatovitých křečí (Dondorp, a další, 2010).

6. VNÍMAVÝ JEDINEC

Vnímavost vůči malárii je různá u jednotlivých jedinců, závisí na jeho věkové skupině, zdravotním stavu či genetické predispozici.

Nejvyšší mortalitu vykazuje skupina dětí mezi 1. -5. rokem. Hlavní příčinou je fakt, že imunita se v tomto věku teprve vytváří a není dostatečně silná, aby zabránila rozvoji klinických příznaků. Novorozenci jsou chráněni díky mateřským protilátkám, tato imunita trvá zhruba do 6 měsíců jejich věku (Nohýnková, a další, 2005).

Další ohroženou skupinou jsou těhotné ženy. Typickým znakem malárie v průběhu těhotenství je přítomnost izolovaného parazita v placentě. Ten se tak snadno vyhýbá obranným mechanismům a degradaci napadených erytrocytů ve slezině. V oblastech, kde se malárie běžně nevyskytuje, jsou těhotné ženy vystaveny riziku těžkých komplikací až smrti (McGready, a další, 2010).

6.1 Přenašeči srpkovité anémie

V polovině 20. Století britský genetik Anthony Allison pracoval na studii v rovníkové Africe. Zde zjistil, že určitá skupina lidí obsahující mutovaný gen pro srpkovitou anémii je chráněna před nákazou malárií. Nositelem tohoto genu je asi 40% afrických obyvatel. Mechanismus jakým jsou tito lidé před malárii chráněni, byl záhadou po více než 60 let (Wadman, 2011).

U srpkovité anémie je bikonkávní tvar erytrocytů pozměněn v protáhnuté srpky. Tuto změnu tvaru způsobuje mutantní gen pro hemoglobin (tzv. *HbS*), kdy na 6. pozici v řetězci je glutamová kyselina nahrazena valinem. Hlavním rozdílem mezi těmito dvěma aminokyselinami je jejich polarita. Kyselina glutamová je hydrofilní, zatímco valin je hydrofobní. Vzniklá molekula tak vykazuje odlišné vlastnosti a krvinka se deformuje.

Heterozygoti jsou považováni za rezistentní vůči malárii, avšak existují případy, kdy i u nich došlo k manifestaci onemocnění. Průběh u těchto jedinců je doprovázen lehčími formami symptomů (Serjeant, 2010).

6.2 Semi-imunita

Obyvatelé malarických oblastí jsou vůči malárii méně vnímaví než cestovatelé z vyspělých států, kde byla malárie eradikována. Důvodem je semi-imunita, která se rozvíjí po opakovaném prodělání infekce v minulosti. Neznamená to, že by se tito lidé nemohli znovu nakazit, ale průběh onemocnění je výrazně mírnější než u cestovatelů. Někdy se může objevit pouze asymptomatická parazitémie (Maďar, 2016).

7. DIAGNOSTIKA

Přesná a rychlá diagnóza malárie je velice důležitá pro včasné zahájení léčby a může také ulehčit její průběh. Diagnostika v ČR a v malarických oblastech se liší zejména díky cenové dostupnosti jednotlivých metod.

7.1 Diagnostika v ČR

Při jakémkoliv horečnatém onemocnění by měl lékař pamatovat na možnost pobytu pacienta v malarických oblastech. Základem správné diagnózy je podrobná cestovní anamnéza. Lékař se ptá na délku a místo pobytu, četnost výskytu komárů v oblasti či používání ochranných prostředků před komáry (Chrenáková, 2008).

Typickými alarmujícími znaky vedoucími k podezření lékaře na onemocnění malárií jsou horečnaté stavy, které se periodicky opakují a jsou doprovázeny pocením. Často lze na postiženém také pozorovat žlutavé zbarvení sklér. Při zběžném pohmatu břicha může lékař vyslovit podezření na hepatomegalii či splenomegalii, což se následně potvrdí či vyvrátí ultrazvukovým vyšetřením (Havlík, 1993).

7.1.1 Mikroskopický průkaz

V současnosti stále nejpoužívanější metodou pro diagnostiku malárie je přímý mikroskopický průkaz parazitů na barvených nátěrech zhotovených z periferní krve. Jedná se o metodu poměrně rychlou, finančně nenáročnou a zejména vysoce spolehlivou.

7.1.1.1 Odběr krve

Při běžném odběru je výsledek k dispozici běžně do 60 minut od přípravy nátěru. Ideálním materiálem pro zachycení co největšího množství parazitů je kapilární krev, protože procento parazitů je v ní mnohem vyšší než v žilní krvi. Nejčastějšími místy pro odběr kapilární krve je bříško prstu či ušní lalůček (pro svou hustou kapilární síť). Pokud se však lékař rozhodne pro odběr žilní krve, měl by o této skutečnosti předem informovat laboratoř, aby krev byla co nejrychleji transportována a vyšetřena. Vlivem

dlouhého intervalu by mohlo dojít k nenávratným morfologickým změnám plazmodií (Nohýnková, a další, 2005).

Pro odběr kapilární krve z bříška prstu je nutné zajistit jeho dostatečné prokrvení. Bříško a celé jeho okolí se vydezinfikuje a provede se vpich, nejčastěji pomocí komerčně dostupných jednorázových souprav. První tři kapky se otřou připraveným sterilním mulem z důvodu možné příměsi tkáňového moku. Poté se podložní sklíčko přiloží shora na bříško prstu a odeberou se 2-3 kapky na každé sklo. Je důležité současně odebrat pro každou metodu alespoň 2 sklíčka (Voxová).

7.1.1.2 Tlustá kapka

Na podložní sklíčko se odeberou asi 2-3 kapky krve, které se rohem sklíčka rozetřou do velikosti mince a nechají se zaschnout při laboratorní teplotě. Takto připravené sklíčko je vyobrazeno na obrázku č. 8 vlevo. Připravená kapka nesmí být příliš silná, protože by se špatně prohlížela a mohla by se při barvení odlupovat ze skla. Takto připravený vzorek se obarví dle Giemsy, ale nikdy se nefixuje. To může způsobit určité problémy při hodnocení, protože dochází k morfologickému narušení.

Tlustá kapka slouží k prvotnímu prohlédnutí krve. Prohlíží se okolo 20 zorných polí za použití imerzního oleje, tedy objektivu se zvětšením 100x. Odpovídá na otázku, zda je parazit způsobující malárii přítomen či není. Nepodává však informaci o druhu parazita (Rutsch, a další, 2003).

7.1.1.3 Tenký roztěr

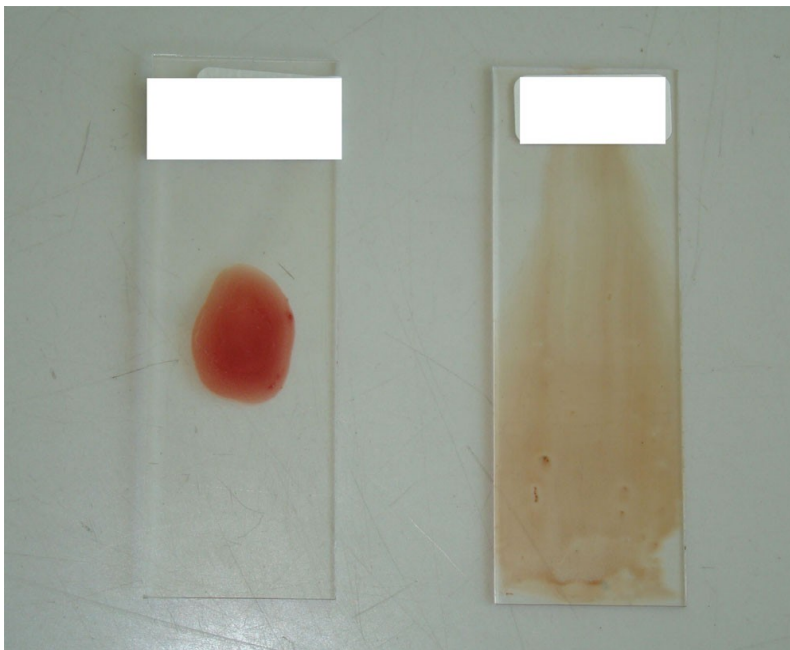
K prohlížení tenkého roztěru se přistupuje tehdy, má-li laboratorní pracovník podezření na přítomnost malarických plazmodií po prohlédnutí tlusté kapky. Prohlíží se i tehdy, nedokáže-li laborant prohlédnout tlustou kapku z důvodu špatné preanalytické fáze (Rutsch, a další, 2003).

Ukázka tenkého roztěru je uvedena obrázku č. 8 vpravo. Na podložní sklíčko se při odběru nanese kapka krve, která se pomocí tzv. *roztěrového sklíčka* pod úhlem cca 45° rozetře. Nátěr by měl být celistvý a homogenní. Po zaschnutí se fixuje metanolem a barví dle Giemsy. Mikroskopické hodnocení se provádí za použití imerzního oleje pod objektivem se zvětšením 100x. Nátěr se prohlíží meandrovitým způsobem v jeho

tenké části. Musí se prohlédnout minimálně 200 zorných polí, při podezření raději více (Voxová).

Tato metoda slouží zejména pro přesnou identifikaci druhu přítomného parazita a také k určení jednotlivých vývojových stádií, protože tenký roztěr je zhruba 20x méně koncentrovaný než tlustá kapka. Vždy se počítá i tzv. *parazitémie*, tedy procento napadených erytrocytů (Kosina, a další, 2004).

Obrázek 8: Tlustá kapka a tenký roztěr



Zdroj: (Andrš)

7.1.2 Krevní obraz

Pro onemocnění malárií jsou charakteristické změny v krevním obraze. Většinou dochází ke snížení počtu trombocytů a erytrocytů, což se může projevat anemickými stavy. Počet leukocytů bývá v normě, avšak občas může být přítomna středně těžká leukopenie s relativně zvýšeným počtem lymfocytů. Následkem toho, že malarická plazmodia napadají erytrocyty, dochází k jejich předčasné destrukci a ke zvýšení aktivity sérových aminotransferáz, zejména sérové laktátdehydrogenázy. Charakteristická je zvýšená koncentrace C-reaktivního proteinu a zvýšená sedimentace erytrocytů. Úvod malarického záchvatu bývá často doprovázen proteinurií, která může

vyústit v hypoalbuminémii. Někdy může být přítomna také hypoglykémie (Petrik, 2011).

7.1.3 Sérologické vyšetření a PCR

Principem sérologického vyšetření je stanovení protilátek třídy IgG proti *Plasmodium falciparum* a *Plasmodium vivax* technikou ELISA (enzym linked immunosorbent assay) nebo pomocí IFA (indirect immunofluorescence). Toto vyšetření nemá praktický význam pro diagnózu akutního onemocnění malárií. Umožňuje později objasnit příčinu onemocnění, které v akutní fázi malárii připomínalo.

Polymerázová řetězová reakce (PCR) je založena na detekci DNA plazmodií. Výhodou této metody je, že dokáže prokázat onemocnění i při velice nízké parazitémii, kdy mikroskopický průkaz může být negativní. Nevýhodou PCR je finanční, časová a laboratorní náročnost (Chrenáková, 2008).

7.2 Diagnostika v malarických oblastech

Metoda diagnostiky pomocí mikroskopického průkazu je považována za tzv. zlatý standard, která pro správné fungování vyžaduje vyškolený personál, základní laboratorní infrastrukturu, kvalitní vybavení a kvalitní přípravky. Oblasti s vysokým rizikem výskytu malárie se řadí zejména mezi rozvojové státy, které si tyto podmínky rozhodně nemohou dovolit. WHO společně s dalšími institucemi se proto snaží najít finančně dostupnou, na prostředí nenáročnou, ale zároveň spolehlivou metodu.

7.2.1 Rychlé diagnostické testy

Od roku 1990 se zaváděly rychlé diagnostické testy, které na rozdíl od molekulárních metod a mikroskopie nevyžadují sofistikované laboratorní zázemí ani speciálně vyškolený personál, a proto mohou být použity i v oblastech, kde využití mikroskopie je nemyslitelné. Zároveň jsou tyto testy velice rychlé, výsledek je dostupný do 15- 30 minut (Visser, a další, 2015).

Rychlé diagnostické testy jsou založeny na principu detekce antigenů malarických plazmodií v kapilární krvi. Pozitivita je vyjádřena změnou barvy na testovacím proužku. Někdy se tato metoda označuje jako testování pomocí „měřících

tyčinek“. V současnosti již existují testy, které detekují pouze konkrétní druh parazita přenášející malárii, nejčastěji se jedná o testy na přítomnost *P. falciparum* (Lab Tests Online, 2012).

8. GEOGRAFICKÉ ROZŠÍŘENÍ A EPIDEMIOLOGIE

Malárie se nejvíce vyskytuje v oblastech, kde jsou vhodné podmínky pro život komárů rodu *Anopheles*. Tato místa jsou na Obrázku č. 9 zbarvena červeně. Důležitá je zejména vlhkost a teplé podnebí (Votava, 2000). Nejčastějšími místy výskytu jsou tropické oblasti Afriky, Střední a Jižní Amerika a Asie, zejména Čína, Thajsko, Indonésie, Pákistán, Barma, Kambodža a Indie. Ročně je ve světě nahlášeno přes 200 milionů nově nakažených, z nichž přes 600 tisíc na následky nákazy zemře. (Göpfertová, a další, 2015).

I když Světová zdravotnická organizace (WHO) věnuje každoročně velké částky na profylaxi a terapii, malárie zůstává stále jedním z nejčastějších onemocnění ve světě. Dle údajů WHO z prosince roku 2015 však klesl počet nakažených malárií celosvětově od roku 2000 o 37% a v rizikových oblastech se snížila úmrtnost o 60%. Odhaduje se, že od roku 2001 bylo odvráceno přes 6,2 milionů úmrtí na nákazu malárií. Nejvyšší čísla v možnosti onemocnění malárií mají státy Subsaharské Afriky. V těchto oblastech jsou nejvíce ohroženy těhotné ženy a děti do 5 let, které jsou zvláště náchylné k infekci. Téměř 70% z celkového počtu úmrtí pak tvoří právě tato věková skupina dětí (WHO, 2016).

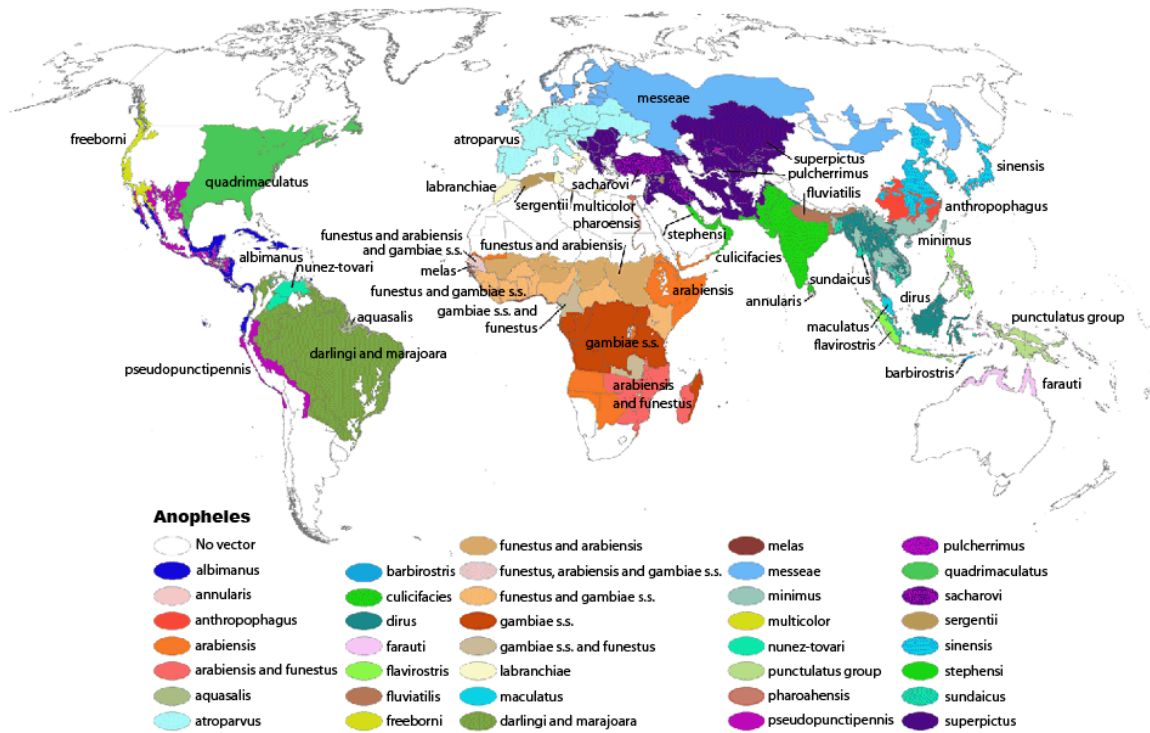
Malárie je přenášena komáry rodu *Anopheles*. Ve světě existuje okolo 430 druhů, ale pouze 30- 40 druhů je pro člověka potenciálně nebezpečných. Nevyskytují se pouze v malarických oblastech, ale jsou rozšířeny celosvětově s výjimkou polárních oblastí. Mapa rozšíření je na obrázku č. 10 (CDC, 2015).

Obrázek 9: Mapa výskytu malárie



Zdroj: Převzato z (ČT24, 2015)

Obrázek 10: Mapa výskytu komárů rodu Anopheles



Zdroj: Převzato z (CDC, 2012)

8.1 Výskyt v ČR

Do 50. let 20. století byla malárie nemoc, která se na území ČR běžně vyskytovala. Jednalo se zejména o oblasti Jižní Moravy v okolí Hodonína, proto se někdy označovala jako tzv. „hodonka“. Po druhé světové válce došlo k vymýcení malárie v celé Evropě, včetně České republiky. Výjimku tvořilo pouze Turecko. Od eradikace malárie nebyl v ČR zaznamenán případ tzv. autochtonního přenosu, tedy přenosu malarických plazmodií z člověka na člověka zde žijícím vektorem (Rettich, 2012).

Komáři rodu *Anopheles* se v současnosti na území ČR běžně vyskytují. Jedná se zhruba o 7 druhů. Nejhojněji vyskytovaným komárem je *A. claviger*, který pobývá zejména v okolí chladných vod a studánek na Vysočině. Dalším druhem, který lze nalézt v blízkosti téměř každého rybníka, je *A. messeae*. V septicích se pak můžeme setkat s druhem *A. plumbeus*, jehož larvy mají černé zbarvení a dříve se vyskytovaly v dutinách stromů. Mezi v současnosti již velice vzácně se vyskytujícími druhy se řadí *A. maculipennis*, *A. atroparvus* a *A. labranchie*. Na počátku 21. století vyvolala bulvární média aféru o možném novém nebezpečí onemocnění malárií. Celou aféru zavinil *A. hyrcanus*, jehož původním místem výskytu je okolí Středozemního moře a který se v této době objevil na území Jižní Moravy. V současnosti se zde již běžně vyskytuje a nepředstavuje o nic větší riziko než dalších 6 druhů (Rettich, 2012).

8.1.1 Importovaná malárie

Z údajů SZÚ v Tabulce č. 1 vyplývá, že mezi lety 2005-2014 se v ČR objevilo 216 případů onemocnění malárií. V roce 2011 pak došlo k nárůstu oproti předchozímu roku o více než 100%. Ve všech případech se jedná o tzv. importovanou malárii.

Tabulka 1: Počet onemocněných malárií v ČR od r. 2005 do r. 2014

Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 2005-2014

kód	diagnóza	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
MALA	Malárie	18	16	23	22	11	13	28	27	27	31

Zdroj: Převzato z (EPIDAT)

Problém importovaných infekcí značně souvisí s geopolitickými změnami v 90. letech 20. století, kdy se výrazně rozvíjí civilní letectví za účelem turistiky. V současné době se zvyšuje zájem cestovatelů z vyspělých států (i z ČR) o dovolené v tropických oblastech, což má za následek zvýšení frekvence výskytu nákazy ve státech, kde byla malárie eradikována. Nezanedbatelnou příčinou importu malárie z endemických oblastí je také nedostatečná prevence a léčba v těchto rizikových oblastech (Fendrich, 2005).

Do importované malárie se řadí i tzv. letištní malárie. Jedná se o zvláštní způsob nákazy, kdy je malárií nakažen obslužný personál či lidé bydlící v blízkosti mezinárodních letišť. Infikovaní komáři jsou zavlečeni do nákladového prostoru nebo přímo na palubu letadla, které míří z malarické oblasti. Tyto komáři pak mohou nakazit i člověka, který nikde necestoval, ale vyskytuje se v relativní blízkosti letadla (Petrik, 2011).

9. ANTIMALARICKÁ PROFYLAXE

V současnosti proti malárii stále neexistuje komerčně dostupná vakcína. Pokud se tedy člověk chystá odjet za jakýmkoliv účelem do oblasti s rizikem výskytu malárie, měl by navštívit oddělení cestovní medicíny a tuto cestu s nimi podrobně prokonzultovat. Během konzultace se cestovatel dozví o možnostech užívání antimalarik a také informace o možných infekcích, které přenáší komáři i různé druhy členovců (Vlčková, a další, 2013).

9.1 Vakcinace

Vzhledem k celosvětovému rozšíření a mortalitě, kterou malárie způsobuje, se vědci dlouhodobě snaží vyvinout vakcínu, která by byla ve většině případů účinná. Zatím však taková vakcína neexistuje. Hlavními důvody prozatímního neúspěchu jsou polymorfismus povrchových struktur malarických plazmodií a komplikovaná odpověď imunitního systému člověka (Petrik, 2011).

9.2 Expoziční profylaxe

Principem této profylaxe je ochrana před přisátím infikovaného komára. Malárie je přenášena pouze samičkami komára rodu *Anopheles*. Tyto samičky rády přebývají na vnitřních stěnách obydlí. WHO v rámci svého antimalarického programu doporučuje postřík těchto stěn účinnými insekticidy. Nejčastěji se používají přípravky s pyretridy, zejména permethrin, deltamethrin či cypermethrin. Jejich účinnost trvá 3-6 měsíců. V současnosti WHO upřednostňuje používání DDT, které zůstává účinné po dobu 9-12 měsíců. Tento přípravek je poměrně levný, což je jedním z hlavních faktorů výběru pro tropické země, které nemají příliš finančních prostředků. Pokud manipulace s nimi bude prováděna dle návodu, nepředstavují žádné potenciální nebezpečí (Vlčková, a další, 2013).

Ve dne se doporučuje používat repelentní přípravky, nejlépe ve formě sprejových bombiček. Základní účinnou látkou by měl být DEET (diethyl-toluamid) či IR3535 (ethyl-buthylacetyl-aminopropionát) v minimální koncentraci 40 %. Doba trvání účinnosti je závislá na teplotě, vlhkosti vzduchu a aktivitě člověka. Na základě těchto faktorů se

aplikace musí během dne opakovat. V tropických oblastech se nejčastěji používají repelentní přípravky s esenciálním olejem citronella. Jejich účinnost je sice vysoká, ale trvá pouze krátkou dobu, protože se rychle odpařuje. Vhodné je také během dne nosit světlé oblečení s dlouhými nohavicemi a rukávy. Oděv by zároveň neměl být vyrobený z tenkého materiálu (Vlčková, a další, 2013).

Většina komárů přenášející malárii sají krev ve večerních hodinách a v noci. Nejúčinnější ochranou zaručující klidný spánek je použití sítí. WHO je označuje jako „bed nets“, v českém jazyce se používá výraz moskytiéra. Tyto sítě se vyrábějí ze syntetických vláken s oky o průměru 1,2mm. Moskytiéry vyrábějící se v současnosti, se označují jako LLITNs (long lasting insecticide treated nets). K jejich výrobě se používají speciální vlákna, která jsou impregnována deltamethrinem a jejich účinnost trvá 3-7 let. Dříve vyráběné tzv. ITNs (insecticide treated nets) se museli každých 6 dní namáčet do impregnačních přípravků, nejčastěji do permethrinu. Moskytiéry jsou vyráběny v různých tvarech, rozměrech a pro různé použití. Některé se zavěšují v místnostech nad postel, do oken nebo se vyrábějí ve tvaru stanů pro přespávání venku. Nejdůležitějším pravidlem používání sítí v noci je jejich pečlivé uzavření. Používání moskytiér je součástí antimalarického programu WHO, která také dodala do Afriky velké množství moskytiér (Vlčková, a další, 2013).

9.3 Chemoprophylaxe

Principem chemoprophylaxe je užívání profylaktických dávek antimalarik. Funkcí antimalarik je zmírnit průběh malárie, nikoliv zabránit jejímu vzniku (Vlčková, a další, 2013). Přehled nejčastěji užívaných antimalarik pro profylaxi je včetně dávkování uveden v tabulce č. 2.

Tabulka 2: Profylaktické dávky antimalarik

Anti-malarikum	Dávka		Zahájení a ukončení profylaxe	
	dospělí	děti	před vstupem do malarické oblasti	po odjezdu z malarické oblasti
chlorochin	300mg 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	3mg /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

Zdroj: Převzato z (Vaništa, 2005)

Lékař by měl být vždy informován o pacientově cestě do zahraničí a pečlivě znát konkrétní místo pobytu a jeho délku. Před výběrem chemoprofylaxe je nutné zvážit několik hledisek.

Prvním faktorem pro výběr antimalarika je zjištění výskytu malárie a intenzity jejího přenosu v místě plánovaného pobytu. Často se malárie nevyskytuje v zemi celoplošně, ale pouze endemicky. Typickou zemí je Thajsko, kde je minimální riziko nákazy ve velkých městech a turistických oblastech, naopak na venkově a v pohraničních oblastech je výskyt malárie velice vysoký. Důležité je také ověřit si, zda místní plasmodia nevykazují rezistenci vůči některým antimalarikům.

Druhým hlediskem je věk a současný zdravotní stav cestovatele. Nejvíce ohrožené jsou těhotné ženy, kojenci a věková skupina dětí pod 5 let. Nákaza malárií představuje vysoké riziko také pro osoby vyššího věku, které navíc trpí nějakým dalším onemocněním (srdce, plíce, ledviny, cukrovka, aj.).

Dalšími nezanedbatelnými faktory jsou možnosti léčby v místě pobytu pro případ nákazy a vedlejší účinky antimalarik, které udává kolem 10% pacientů užívajících chemoprofylaxi. Vedlejší účinky se objevují zejména u alergiků a pacientů, kteří dlouhodobě užívají i další léky. Důležité je proto pečlivě se seznámit se všemi léky, které cestovatel pravidelně užívá pro zamezení možné kontraindikace s navrhovaným antimalarikem (Vaništa, 2005).

Při užívání antimalarik je nutné omezit konzumaci alkoholu. Tento problém se jeví jako jeden z nejzásadnějších a nejčastějších důvodů, proč cestovatelé ustupují od chemoprophylaxe i přes-to, že cestují často do velmi rizikových oblastí. Velká část těchto cestovatelů se obává zejména možných nežádoucích účinků a negativních vlivů na funkci jater (Vlčková, a další, 2013).

Tabulka 3: Vedlejší účinky a kontraindikace antimalarik

Antimalarikum	Vedlejší účinky	Kontraindikace
chlorochin	nauzea, zvrací, průjem, bolesti hlavy, vyrážka, pruritus, zhoršení psoriázy a porfyrie	epilepsie, retinopatie, porfyrie, poruchy krvevorbny, 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 antikoagulancií	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 zrakového nervu, bradyarytmie, myastenie
doxycyklin	nauzea, zvracení, průjem, fotosenzitivita, zvýšení účinku perorálních antikoagulancií a antidiabetik	těhotenství, děti do 8 let věku
atovaquon s proguanilem	nauzea, průjem	těžší nedostatečnost ledvin, těhotenství (dosud málo zkušeností)

Zdroj: Převzato z (Vaništa, 2005)

V souvislosti s indikací chemoprophylaxe a citlivosti *Plasmodium falciparum* na některá antimalarika, rozděluje WHO malarické oblasti do 3 zón. Do **zóny A** se řadí oblasti, kde je riziko infekce velice nízké nebo žádné (př. severní Afrika, hraniční oblasti Argentiny, Paraguaye, Bolívie či Turecko a Irák). Patří sem i oblasti, kde *Plasmodium falciparum* stále vykazuje citlivost vůči chlorochinu, který je v těchto oblastech proto indikován jako chemoprophylaxe. V některých případech není nutné indikovat antimalarika vůbec.

Zóna B zahrnuje oblasti, kde je riziko nákazy celoroční, ale převažuje nákaza *Plasmodium vivax*. Jedná se např. o jih Saudské Arábie, Afghánistán, východ Íránu, Indii, Pákistán, Malajsii, Indonésii či třeba většinu ostrovů Indonésie. Při cestě do těchto oblastí se doporučuje užívat chlorochin kombinovaný s proguanilem a díky narůstající rezistenci atovaquon s proguanilem či meflochin.

Nejrizikovější oblastí je **zóna C**, do které se řadí většina států subsaharské Afriky, velká část malarických oblastí Jižní Ameriky (zejména oblast Amazonie), Papua Nová Guinea, Šalamounovy ostrovy a Vanuata. Při návštěvě těchto rizikových oblastí je doporučováno užívání meflochinu či atovaquonu s proguanilem, protože profylaktické dávky meflochinu nemusí cestovatele ochránit před infekcí *Pl. vivax*. Při návštěvě míst, kde se vyskytuje multirezistentní *Pl. falciparum*, se doporučuje užívání doxycyklinu (Nohýnková, a další, 2005).

9.4 Pohotovostní samoléčba

Standby emergency treatment, v překladu pohotovostní samoléčba (dále jen PS) je zahájení léčby onemocnění, které je doprovázeno hořečnatými stavy a příznaky, které ukazují na malárii. Každý cestovatel musí být řádně poučen o užívání a je pak na cestu vybaven určenou terapeutickou dávkou antimalarik. Důležité je, aby léčba byla zahájena nejpozději 3. den od objevení prvních příznaků. Cestovatel by měl přesto poté navštívit lékaře, který jeho diagnózu potvrdí či nalezne jinou příčinu onemocnění.

Tento typ prevence se indikuje především při pobytu v oblasti, kde se nelze dostavit do 24 hodin k lékaři. Doporučuje se také v případě, že pacient nemůže z důvodu kontraindikace užívat žádnou chemoprophylaxi nebo pokud cestuje do míst, kde riziko nákazy je malé až zanedbatelné. V těchto oblastech je vhodné PS doplnit o expoziční profylaxi. V případě cesty do vysoce rizikových oblastí s nedostupnou lékařskou péčí bývá doporučena PS jiným antimalarikem, než který je užíván profylakticky (Grobush, 2013).

10. TERAPIE

Základem pro úspěšnou léčbu je rychlá a přesná diagnostika a včasné podání účinného antimalarika. Hlavním hlediskem při výběru je faktor, zda se jedná o tropickou nebo netropickou formu malárie a jak vysoká je hodnota parazitémie. Pokud je počet napadených erytrocytů vyšší než 2%, je tato hodnota v nemalarických oblastech považována za maligní průběh onemocnění.

Všichni cestovatelé, kteří byli prvně nakaženi by měli být vždy hospitalizováni na infekčním oddělení. Hlavním důvodem pro hospitalizaci je, že tyto oddělení mají dostupné léky a jsou schopné zajistit vhodnou léčbu v případě nestandardního průběhu. U pacientů, kteří pocházejí z malarických oblastí, se předpokládá semiimunita vůči malárii. Tito pacienti se často léčí pouze ambulantně a není u nich potřeba hospitalizace. Ambulantně se léčí i český občané, u kterých je s jistotou zjištěno, že se jedná o benigní terciánu. Průběh jejich léčby se musí pečlivě sledovat.

Při volbě antimalarika se zohledňuje druh plazmodia, který infekci způsobil, věk a zdravotní stav pacienta, a zda byla řádně užívána chemoprophylaxe. V případě, že pacient při svých cestách nějakou chemoprophylaxi užíval, předpokládá se rezistence vůči tomuto antimalariku a musí se zvolit jiné. Lékař vždy musí dobře znát všechny léky, které pacient užívá, aby nedošlo ke kontraindikaci s antimalariky.

Při perorálním podání antimalarik by se měla během 48-72 hodin snížit horečka a výrazně klesnout hodnota parazitémie. Nestalo-li se tak, podaný lék pravděpodobně není vhodný nebo nebyla zvolena vhodná aplikační cesta. Příčinou setrvávajícího stavu může být také rozvoj nějaké komplikace (př. infekce močových cest). Pro správnou funkci léků je důležité, aby byly dostatečně vstřebány. U perorálně podávaných antimalarik je hlavním problémem zvracení. Nikdy se nepodávají na lačno. Pokud pacient vyzvrátí léky do 30 minut od aplikace, celá dávka se podá znovu. Pokud jsou léky vyzvraceny 30 až 60 minut po podání, pak se znovu podá pouze poloviční dávka (Vaništa, 2005).

10.1 Antimalarika schizontocidní

Účinek těchto antimalarik je zaměřen proti asexuálním erythrocytárním formám. Tyto léky jsou vhodné pro léčbu při akutním záchvatu, pro tzv. klinickou léčbu. Mají za úkol snížit hodnotu parazitémie na nulovou hodnotu. V případě infekce způsobené *Plasmodium falciparum* představuje tato hodnota parazitémie i úplnou eradikaci parazita, protože tento druh nevytváří hypnozoity.

CHININ

Chinin je nejstarším a stále používaným antimalarikem. Byl izolován z kůry chinovníku lékařského. Schizonty ničí díky navázání se na malarický pigment. Používá se zejména pro léčbu tropické a komplikované malárie. I přes dlouhou dobu jeho používání jsou případy výskytu rezistentních forem poměrně vzácné (Hanuš, a další, 2015).

V současnosti v České republice je ve specifickém léčebném programu povoleném Ministerstvem zdravotnictví na základě doporučení SÚKL přípravek QUINIMAX, jehož léčivou látkou je chinin-dihydrochlorid. Tento lék není v ČR dostupný, avšak účelem tohoto specializovaného programu je zajistit pohotovostní zásobu léčivého přípravku pro intravenózní (popř. intramuskulární) léčbu maligní malárie způsobené původci *P. falciparum* či *P. knowlesi* (SÚKL, 2016).

DERIVÁTY 4 -AMINOCHINOLINU

Chlorochin je jedním ze dvou nejvýznamnějších antimalarik ze skupiny těchto derivátů. Mechanismus účinku spočívá ve snížení syntézy DNA parazita a ve schopnosti alkalizace jeho potravinových vakuol. Má schopnost koncentrovat se v napadených erythrocytech, díky čemu je vysoce účinný proti krevním schizontům.

Chlorochin je účinný proti všem 4 základním druhům plazmodií, ale používá se zejména pro léčbu nekomplikované malárie. Při terapii tropické malárie se většinou kombinuje s jinými antimalariky (př. pyrimethamin, sulfonamidy, tetracykliny, aj.), protože je vysoký předpoklad pro výskyt kmenů rezistentních vůči chlorochinu (Hanuš, a další, 2015).

V roce 2005 byl tento přípravek v ČR registrovaný pro terapii, profylaxi a pohotovostní samoterapii. V současné době SÚKL neeviduje chlorochin jako registrovaný (SÚKL, 2016).

PLAQUENIL je přípravek, jehož účinnou látkou je hydroxychlorochin-sulfát. Používá se pro akutní léčbu malárie, která je způsobená také všemi 4 druhy plazmodií a pro radikální léčbu nákazy *P. falciparum*. Při terapii dospělých je indikováno 400mg jednou týdně v sedmidenních intervalech. V ČR je tento přípravek registrovaný a dostupný na lékařský předpis. Jako jediné antimalarikum v ČR je hrazen pojišťovnou (SÚKL, 2016).

AMINOALKOHOLY

Do této skupiny se řadí lék, jehož mechanismus účinku je podobný chininu. Jedná se o antimalarikum **meflochin**. Používá se pro terapii tropické malárie a proti chlorochin-rezistentním *Plasmodiím*. Někdy je předepisován i při nákaze *P. vivax*. V tomto případě se však léčba musí kombinovat např. s primachinem, protože meflochin není účinný proti jaterním hypnozoitům (Hanuš, a další, 2015). V ČR tento lék není registrovaný (SÚKL, 2016).

DERIVÁTY NAFTOCHINONU

Nejvíce používaným antimalarikem z této skupiny je **atovaquon**. Jeho mechanismus účinku se liší od předchozích léků. Replikaci parazitů brání tím, že blokuje mitochondriální transportní systém (Hanuš, a další, 2015).

Obvykle se tento lék používá v kombinaci s proguanilem jako přípravek **Malarone**. V ČR je lék registrovaný a dostupný na lékařský předpis.

Malarone je indikován při nekomplikované malárii vyvolané *P. falciparum*. Doporučuje se předepisovat v případech, že se předpokládá rezistence na ostatní antimalarika. Při léčbě dospělých se podávají 4 tablety v jedné dávce po dobu tří po sobě následujících dní. Dávkování pro terapii dětí se odvíjí od jejich tělesné hmotnosti (SÚKL, 2016).

DERIVÁTY ARTEMISININU

V současnosti patří tyto antimalarika mezi jedny z neúčinnějších. Mechanismem účinku je pravděpodobně interakce s membránou vakuol a buněk (Hanuš, a další, 2015).

Artemisinin je seskviterpenový laktonový derivát izolovaný z listů pelyňku *Artemisia annua*. Tato látka však nebyla objevena v nedávné době, již po několik století se používá v Čínské medicíně (Stanley, 2010).

V oblastech, kde se vyskytují chlorochin-rezistentní druhy, jsou tyto antimalarika léky první volby. **Artemisinin** účinkuje velice rychle a vykazuje aktivitu proti časným sexuálním stádiím, což je velice důležité pro blokádu přenosu. Právě krátký poločas těchto derivátů představuje hlavní důvod, proč bývají kombinovány s léky, které mají dlouhodobější účinek. Kombinace s jinými léky také snižuje pravděpodobnost vzniku rezistence. V současnosti nejpoužívanějšími kombinacemi jsou **Artemether-Lumefantrine** a **Amodiaquine- Artesunat** (Flannery, a další, 2013).

V ČR je registrovaný kombinovaný přípravek pod názvem **Eurartesim**, který obsahuje jako účinné látky piperaquinum a artemimolum. Je předepisován pro terapii nekomplikované malárie způsobené *P. falciparum*, ale nesmí se používat při komplikovaném průběhu. Kvůli nedostatku informací se také nesmí používat pro léčbu malárie způsobené ostatními 3 druhy *Plasmodií*. Není však v ČR dostupný (SÚKL, 2016).

ANTIBIOTIKUM CLINDAMYCIN

Clindamycin patří do skupiny linkosamidů. Často je používán v kombinaci s chininem pro 3- denní terapii malárie, která vykazuje výborné výsledky. Nejlépe je antibiotikum absorbováno po perorálním podání, váže se na protein a je dobře distribuováno (Stanley, 2010).

10.2 Antimalarika účinná proti hypnozoitům

Při terapii malárie způsobené *P. vivax* či *P. ovale* je nutné pamatovat na to, že tyto druhy mají schopnost tvořit preerytrocytární latentní ložiska, která po určité době mohou znovu propuknout v onemocnění (Vaništa, 2005).

DERIVÁTY 8 -AMINOCHINOLINU

Nejznámějším antimalarikem této skupiny derivátů je **primachin**. Tento lék je schopen zničit hypnozoity *Plasmodium vivax* a *Plasmodium ovale* tím, že právě u extraerytrocytárních stádií inhibuje dýchací řetězec, který je zprostředkovaný koenzymem Q. Jeho hlavní využití je pro protirelapsovou léčbu po vymizení akutních záchvatů.

Toto antimalarikum se nesmí podávat pacientům, kteří mají deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy, protože by mohlo dojít k hemolýze erytrocytů. Na možnost tohoto deficitu by se mělo vždy při výběru tohoto léku pamatovat zejména u cizinců (osoby černé pleti, Číňané, Indové, aj.) a nejprve vyšetřit aktivitu enzymu (Hanuš, a další, 2015).

Primachin je v ČR registrován jako Primaquine a stejně jako Quinimax je zařazen do specifického léčebného programu Ministerstva vnitra zajišťující pohotovostní zásobu v případě potřeby (SÚKL, 2016).

11. REZISTENCE NA ANTIMALARIKA

Rezistence je schopnost parazita přežít a množit se navzdory podávání léčivých látek, antimalarik. Rozeznávají se 4 typy rezistence, uvedeny v Tabulce č. 4.

Tabulka 4: Stupně rezistence na antimalarika

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

Zdroj: Převzato z (Vaništa, 2005)

Rezistence nevzniká na základě pouze jednoho podkladu. Je to důsledek propojení několika faktorů. Nejčastěji se jedná o kombinaci genetické mutace parazita, špatného dávkování, nedodržení dostatečné doby terapie (ukončení léčby před jejím dokončením) a v neposlední řadě užívání antimalarik, přestože se o malárii ve skutečnosti vůbec nejedná (špatná diagnóza onemocnění).

Druh, který vykazuje nejčastěji rezistenci vůči antimalarikům je *Plasmodium falciparum*. První případ rezistence se také objevil již v 60. letech 20. století právě u tohoto druhu. Jednalo se o odolnost vůči léku chlorochinu, který byl v té době velice rozšířený a používaný pro svou bezpečnost a účinnost. Možnosti využít k terapii chlorochin jsou velice omezené, protože rezistence se rozšířila téměř do všech malarických oblastí, s výjimkou pár zemí Středního východu a střední Ameriky (Vaništa, 2005).

V současnosti jsou zaznamenány rezistence některých druhů i na další antimalarika. Vše je shrnuto v Tabulce č. 5.

Tabulka 5: Přehled výskytu rezistentních druhů plazmodií na konkrétní antimalarika

Druh antimalarika	Rezistentní druh	Výskyt rezistence
Chinin	<i>Pl. falciparum</i>	JV ASIE, Amazonie, střední Afrika
Meflochin	<i>Pl. falciparum</i>	Thajsko, Vietnam, Indonésie, Filipíny, Amazonie, některé státy Afriky
Primachin	<i>Pl. vivax</i>	Indonésie, Indie, Thajsko, jižní Amerika
Chlorochin	<i>Pl. vivax</i> <i>Pl. falciparum</i>	Indonésie, Indie, Thajsko, jižní Amerika téměř všechny malarické oblasti

Zdroj: (Vaništa, 2005)

V případě, že se lékař rozhodne pro léčbu chininem, většinou ho vždy kombinuje s dalším antimalarikem pro případ možného vzniku rezistence vůči němu. Ani kombinace 2 či více antimalarik, které by měly odlišnou chemickou strukturu a mechanismus účinku, však nedává 100% záruku účinnosti. V některých malarických oblastech totiž existují i multirezistentní kmeny *Plasmodium falciparum* (Vaništa, 2005).

12. DISKUSE

V posledních letech se ve srovnání s dobou před několika desetiletími značně zvýšil počet případů jak autochtonního přenosu, tak i importované malárie. Dle mého názoru je to dáno hlavně zvýšeným cestováním a také současným trendem studia v cizině, kdy do vyspělých zemí přichází velké množství studentů z malarických oblastí, kteří se během studia několikrát vracejí domů a zpět. Velkým aktuálním problémem jsou také imigranti a jiní zahraniční pracovníci pocházející z rozvojových zemí, ve kterých je velice nízký hygienický standard. Velká část z nich žije ve vyspělých zemích ilegálně, a tak ani nenavštěvují lékaře. To představuje značné riziko pro import nejen malárie, ale i dalších onemocnění, které jsou ve vyspělých státech již dlouhou dobu eradikovány.

Malárie není způsobena pouze jednou příčinou, dá se říct, že se jedná o multifaktoriální onemocnění. Velký vliv na onemocnění má nejen procentuální výskyt plazmodií, slabé možnosti pro správnou diagnostiku v malarických oblastech, ale i rozvíjející se rezistence na antimalarika. Osobně se ztotožňuji s celosvětovou iniciativou „one world- one life- one health- one medicine“, která může zlepšit situaci ve světě. Důležité je zaměřit se hlavně na situaci v rozvojových zemích, kde je výskyt malárie nejvyšší. Východisko vidím ve zlepšení dostupnosti profylaxe, antimalarik a možnostech diagnostiky v malarických oblastech, aby byla léčba nasazena včas a pouze v případech, kdy se opravdu jedná o malárii.

Největším přínosem pro snížení rizika nákazy malárií by bylo vyvinutí účinné vakcíny. Pokud by k tomu v budoucnu došlo, myslím si, že by měla být dostupná zejména pro děti, které představují největší procento úmrtnosti v důsledku infekce malárií.

13. ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo shrnout poznatky z literárních a elektronických zdrojů v oblasti onemocnění malárií. Malárie je 3. nejčastější tropické infekční onemocnění, projevuje se opakujícími se hořčnatými stavy.

Původcem malárie je prvok rodu *Plasmodium*, který byl poprvé pozorován v krvi roku 1880. Existuje velké množství druhů tohoto rodu, ale pouze pět z nich je patogenní pro člověka. *Plasmodium falciparum* je původcem maligní terciány a způsobuje nejtěžší formy malárie. V některých případech se můžou rozvinout i velmi závažné komplikace, např. metabolická acidóza či hypoglykémie. *P. ovale* a *P. vivax* jsou původci benigní terciány a jsou schopny tvořit „spící stádia“, která mohou způsobit pozdní relaps onemocnění. *P. malariae* je původce kvartány a *P. knowlesi* způsobuje malárii zejména u makaků.

Zdrojem nákazy je nemocný člověk a přenašečem jsou komáři rodu *Anopheles*. Lidé žijící v malarických oblastech mají vyvinutou semi- imunitu, která zmírňuje klinické příznaky onemocnění. Rezistentní vůči malárii jsou také přenašeči srpkovité anémie. Velice citlivé jsou naopak těhotné ženy a malé děti do 6 let.

Zlatým standardem v diagnostice je mikroskopický průkaz. Ten se provádí nejprve v tlusté kapce, poté v tenkém roztěru. Infekce bývá doprovázena charakteristickými změnami v krevním obraze, jako je anemie, trombocytopenie a zvýšení sérové laktátdehydrogenázy, která je způsobena předčasnou destrukcí erytrocytů. V malarických oblastech většinou nejsou tyto možnosti běžně dostupné, a tak se diagnostika provádí pomocí rychlých diagnostických testů, které detekují antigen parazita.

Přirozeně se malárie vyskytuje zejména v tropických a subtropických oblastech Afriky, Asie a Jižní Ameriky. Do ostatních oblastí je až na výjimky vždy importovaná. V ČR se běžně vyskytovala do druhé světové války, po které byla eradikována.

Při cestách do malarických oblastí je nutné užívání profylaxe. Základem je expoziční profylaxe, která zahrnuje správné oblékání, použití repelentů a moskytiér. Vhodné je také užívat chemoprofylaxi, což jsou upravené dávky antimalarik. Pokud je člověk již zkušeným cestovatelem, může mu být doporučena pohotovostní samoléčba.

Dojde-li k nákaze, je nutné rozlišit, jakým druhem parazita byla způsobena. Antimalarika se podle mechanismu účinku dělí na schizontocidní a účinná proti hypnozoitům. V ČR jsou běžně dostupné na lékařský předpis pouze 2 léky.

Velký problém ve světě představuje vzrůstající rezistence na antimalarika, která je způsobena většinou genetickou mutací parazita a nesprávným užíváním léků. Nejčastěji vykazuje rezistenci *Plasmodium falciparum*.

14. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Plasmodium vivax.....	11
Obrázek 2: Plasmodium ovale (zralý samčí gametocyt).....	12
Obrázek 3: Plasmodium malariae.....	13
Obrázek 4: Plasmodium falciparum (mladý trofozoit tvaru prstýnku)	14
Obrázek 5: Plasmodium knowlesi (zralý schizont v tenkém roztěru)	15
Obrázek 6: Komár Anopheles.....	16
Obrázek 7: Vývojový cyklus Plasmodií	17
Obrázek 8: Tlustá kapka a tenký roztěr.....	24
Obrázek 9: Mapa výskytu malárie	28
Obrázek 10: Mapa výskytu komárů rodu Anopheles.....	28

15. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Počet onemocněných malárií v ČR od r. 2005 do r. 2014	30
Tabulka 2: Profylaktické dávky antimalarik	33
Tabulka 3: Vedlejší účinky a kontraindikace antimalarik	34
Tabulka 4: Stupně rezistence na antimalarika	41
Tabulka 5: Přehled výskytu rezistentních druhů plasmodií na konkrétní antimalarika	42

16. CITOVANÁ LITERATURA

Andrš, Tomáš. Foto. *ÚKM FNHK*. Obrázek.

Antinori, Spinello a kol. 2012. Plasmodium knowlesi: The emerging zoonotic malaria parasite. *Acta Tropica*. [Online] 23. Říjen 2012. [Citace: 2. Březen 2016.]
http://www.malariexus.com/_common/updateable/files/articles/634941176681754741.pdf

Bashir, Marie. 2002-2016. Apicomplexa. *The University of Sydney: Institute for Infectious Diseases and Biosecurity*. [Online] 2002-2016. [Citace: 1. Březen 2016.] Obrázek.
<http://sydney.edu.au/mbi/imagebank/alveolata/apicomplexa-2.php>.

CDC. 2012. Anopheles Freeborni Mosquito Pumping Blood . *Centers for Disease Control and Prevention*. [Online] 9. November 2012. [Citace: 6. Duben 2016.] Obrázek.
http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/freeborni_large.html.

— . **2015.** Anopheles Mosquitoes. *Center for Disease Control and Prevention*. [Online] 21. October 2015. [Citace: 6. Duben 2016.]
<http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/>.

— . **2016.** Biology. *Centers for Disease Control and Prevention*. [Online] 26. February 2016. [Citace: 6. Duben 2016.] Obrázek. <http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>.

— . **2012.** Global distribution (Robinson projection) of Dominant or Potentially Important Malaria Vectors. *Centers for Disease Control and Prevention*. [Online] 9. November 2012. [Citace: 6. Duben 2016.] Obrázek.
<http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/map.html>.

ČT24. 2015. Průlom: Očkování proti malárii již na podzim. *ČT24*. [Online] 25. Duben 2015. [Citace: 25. Březen 2016.] Obrázek. <http://www.ceskatelevize.cz/ct24/svet/1523188-prulom-ockovani-proti-malarii-uz-na-podzim>.

Dobson, Mary J. 2009. *Nemoci: příběhy nejnebezpečnějších zabijáků historie*. Praha : Slovart, 2009. str. s.255. ISBN 978-80-7391-292-5.

Dondorp, Arjen a von Seidlein, Lorenz. 2010. Malaria. [autor knihy] Jonathan Cohen a kol. *Infectious diseases 3rd Edition (volume two)*. místo neznámé : MOSBY Elsevier, 2010, 111, stránky 1159-1170.

EPIDAT. Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 2005-2014- absolutně. *Státní zdravotní ústav*. [Online] [Citace: 24. Březen 2016.] Tabulka. <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2003-2012-absolutne>.

Fadel, Haind. 2014. Plasmodium falciparum. *PathologyOutlines.com*. [Online] 21. Prosinec 2014. [Citace: 1. Březen 2016.] Obrázek.
<http://www.pathologyoutlines.com/topic/parasitologymalariapfalciparum.html>.

- Fendrich, Zdeněk. 2005.** Malárie a její léčba. *Klinická Farmakologie a Farmacie*. 2005, 19, stránky 89-94.
- Flannery, Erika L., Chatterjee, Arnab K. a Winzeler, Elizabeth A. 2013.** Antimalarial drugs discovery- approaches and progress towards new medicines. *Nature Reviews Microbiology*. 11. November 2013, stránky 849-862.
- Forstl, Miroslav a kol. 2003.** *Praktický atlas lékařské parazitologie*. místo neznámé : Nucleus HK, 2003. ISBN 80-86225-38-0.
- Göpfertová, Dana a Pazdiora, Petr a kol. 2015.** *100 infekcí (epidemiologie pro praxi)*. Praha : TRITON, 2015. stránky 136-138. ISBN 978-80-7387-846-7.
- Grobush, M. 2013.** Selfdiagnosis and selftreatment of malaria by traveler. [autor knihy] Jay S. Keystone. *Travel Medicine*. 3. Edingburgh : Mosby, 2013, stránky 157-167.
- Gurr, Edward.** Role of Eosin in Romanowsky Staining of Malaria Nucleus. *Nature*. [Online] [Citace: 1. Březen 2016.] <http://www.nature.com/nature/journal/v202/n4936/abs/2021022a0.html>.
- Havlík, Jiří. 1993.** *Diagnostické a léčebné rozvahy z 1. infekční kliniky 2. LF UK*. Jinočany : H&H, 1993. stránky 134-137. ISBN 80-85787-04-0.
- Hobstová, Jiřina. 2012.** *Infectious diseases*. Praha : Karolinum Press, 2012. stránky 186-189. ISBN: 978-80-246-2111-1.
- <http://www.cdc.gov/dpdx/malaria/gallery>. 2013.** Malaria. *Centers for Disease Control and Prevention*. [Online] 29. Listopad 2013. [Citace: 2. Březen 2016.] Obrázek. <http://www.cdc.gov/dpdx/malaria/gallery.html#pknowoldtrophs>.
- Chrenáková, Zuzana. 2008.** Diplomová práce. *Trend výskytu importovaných nákaz maláriou v ČR a možnosti prevence*. Praha : autor neznámý, 2008.
- Jírovec, Otto. 1954.** *Parazitologie pro lékaře*. Praha II : Státní zdravotnické nakladatelství, 1954.
- Kho, Weon-Gyu. 2003.** Plasmodium vivax. *Web atlas of Medical Parasitology*. [Online] 2003. [Citace: 1. Březen 2016.] Obrázek. <http://atlas.or.kr/atlas/include/viewImg.html?uid=617>.
- Kosina, Pavel, a další. 2004.** Malárie- neobvyklá příčina febrilního stavu u kojence. *Pediatric pro praxi*. 2004, 5, stránky 261-262.
- Maďar, Rastislav. 2016.** Místní berou nemoci jinak než turisté. *Rozvojovka*. [Online] 19. Únor 2016. [Citace: 6. Duben 2016.] <http://www.rozvojovka.cz/clanky/1737-mistni-berou-nemoci-jinak-nez-turiste.htm>.
- 2012.** Malárie. *Lab Tests Online*. [Online] 25. Leden 2012. [Citace: 24. Březen 2016.] <http://www.labtestsonline.cz/condition/malarie.html?idx=3>.

McGready, Rose a Nosten, Francois. 2010. What are the treatment options for a pregnant patient with malaria? [autor knihy] Jonathan Cohen. *Infectious diseases 3rd Edition (volume two)*. místo neznámé : Mosby Elsevier, 2010, 59, stránky 1262-1266.

Medical Care Development International. *Image Library: Malaria*. [Online] [Citace: 1. Březen 2016.] Obrázek.

http://www.mcdinternational.org/trainings/malaria/english/DPDx5/HTML/ImageLibrary/M-R/Malaria/malariae/body_Malaria_malariae_il10.htm.

Neznámý. 2005. Malárie, možnosti prevence, profylaxe a rezistence na antimalarika. *Postgraduální medicína*. 5. Duben 2005, 2, stránky 197-199. Obrázek.

Nohýnková, Eva a Stejskal, František. 2005. Malárie. *Interní medicína pro praxi*. 2005, 5, stránky 256-261.

Petrik, V. 2011. Onemocnění malárií uznané jako nemoc z povolání. *Pracovní lékařství*. 2011, 63, stránky 34-37.

Rettich, František. 2012. Anofelizmus bez malárie v ČR. *Státní zdravotní ústav*. [Online] 20. Červenec 2012. [Citace: 25. Březen 2016.] <http://www.szu.cz/tema/prevence/anofelizmus-bez-malarie-v-cr?highlightWords=mal%C3%A1rie>.

Rozsypal, Hanuš. 2015. *Základy infekčního lékařství*. Praha : Carolinum Press, 2015. stránky 68-73.

Rutsch, Jan a Rubík, Ivo. 2003. Malárie s důrazem na laboratorní diagnostiku onemocnění. *SANQUIS*. 2003, 29, str. 42.

Serjeant, Graham R. 2010. Infections in sickle cell disease. [autor knihy] Jonathan Cohen a kol. *Infectious diseases 3rd Edition (volume two)*. místo neznámé : Mosby Elsevier, 2010, 116, stránky 1194-1198.

Stanley, Saumel L. 2010. Antiparasitic agents. [autor knihy] Jonathan Cohen a kol. *Infectious diseases, 3rd Edition (volume two)*. místo neznámé : MOSBY ELSEVIER, 2010, 150, stránky 1490-1507.

SÚKL. 2016. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [Online] 5. Duben 2016. [Citace: 5. Duben 2016.] [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=P01B](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=P01B).

Šerý, Vladimír. Informační server pro lékárny. *Solutio*. [Online] [Citace: 1. Březen 2016.] http://www.medon-solutio.cz/main.php?clanek=1000&rok=2001&e=&akce=1&nl=1&right=zobraz_text.php&left=eft.php&bottom=obsah.php.

van Hellemond, Jaap J., a další. 2009. Human Plasmodium knowlesi Infection Detected by Rapid Diagnostic Tests for Malaria. *Centers for Disease Control and Prevention*. [Online] September 2009. [Citace: 15. Duben 2016.] <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/9/pdfs/09-0358.pdf>.

Vaništa, Jiří. 2005. Farmakoterapie malárie v České republice. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2005, 19, stránky 95-99.

— . 2005. Farmakoterapie malárie v České republice. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2005, 19, stránky 95-99. Tabulka.

Vlčková, Jana, a další. 2013. Antimalarická profylaxe při cestách do zahraničí. *Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie*. 2013, 62, stránky 33-39.

Votava, Miroslav. 2000. *Lékařská mikrobiologie II.: Přehled vyšetřovacích metod v lékařské mikrobiologii*. Brno : Masarykova univerzita, 2000. stránky 253-254. ISBN 80-210-2272-8.

Voxová, Barbora. *Malárie*. Ústav klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice v Hradci Králové. prezentace.

Wadman, Meredith. 2011. Sickle-cell mystery solved. *Nature*. [Online] 10. November 2011. [Citace: 6. Duben 2016.] <http://www.nature.com/news/sickle-cell-mystery-solved-1.9342>. ISSN: 0028-0836.

White, N. J. 2008. Plasmodium knowlesi: The Fifth Human Malaria Parasite . *Clinical Infectious Diseases*. [Online] 15. January 2008. [Citace: 15. Duben 2016.] <http://cid.oxfordjournals.org/content/46/2/172.full>.

WHO. 2016. Malaria. *World Health Organization*. [Online] Leden 2016. [Citace: 24. Březen 2016.] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>.