

# Malária, jej liečba a profylaxia

Šimon Karkalík, Jana Rudá-Kučerová

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Farmakologický ústav, Brno

Malária je závažné parazitárne ochorenie vyskytujúce sa prevažne v oblasti tropického pásma. Je spôsobené prebiehajúcimi fázami životného cyklu protozoí z rodu *Plasmodium* v hostujúcom človeku. Medzi ľuďmi sa prenáša pomocou vektora – komára z rodu *Anopheles*. V Českej republike a aj v ostatných krajinách Európy je dnes iba importovanou nákazou, ktorú si postihnúť prinesú z ciest do endemických krajín. Bez potrebnej liečby môže byť malária až fatálna. Malária preto ostáva naďalej celosvetovým problémom. V posledných rokoch sa v úspešnej liečbe ochorenia začali presadzovať artemisinín a jeho deriváty, ktoré sú v kombinovaných preparátoch spolu s inými dlhšie pôsobiacimi antimalarikami pri liečbe nekomplikovaných infekcií spôsobených všetkými typmi parazitov veľmi účinné. Intravenózne podávaný artesunát je používaný aj pri liečbe závažných foriem. Chlorochín stále ostáva v určitých regiónoch významný pri liečení nekomplikovaných malárií spôsobených *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* a *P. knowlesi* a primachín sa používa na odstránenie hypnozoitov *P. vivax* a *P. ovale*. Významné postavenie v prevencii malárie má antimalarická chemoprophylaxia.

**Kľúčové slová:** malária, terapia, antimalarika, antimalarická chemoprophylaxia, indikácie, kontraindikácie.

## Malaria, its treatment and prophylaxis

Malaria is a severe parasitic disease primarily affecting the tropical zone. It is caused by the in-host life cycle phase's development of protozoa from *Plasmodium* family. It is transmitted between humans by a vector – the mosquito from the family *Anopheles*. In Czech Republic as well as in other countries of Europe, it is only an imported infection that is brought here by travelers returning from endemic countries. Without the necessary treatment, malaria may be fatal, and therefore malaria stays a global problem. In recent years, artemisinin and its derivatives became prominent in successful treatment of the disease, delivered in combination with longer acting antimalarial drugs in the treatment of uncomplicated infections in all types of parasites with very successful results. Intravenously administered artesunate is also used in treatment of severe forms. Chloroquine remains important in some regions in the treatment of uncomplicated malaria caused by *P. vivax*, *P. ovale* and *P. malariae*, and *P. knowlesi*, and primaquine for the elimination of *P. vivax* and *P. ovale* hypnozooids. Antimalarial chemoprophylaxis carries significant contribution in prevention of malaria.

**Key words:** malaria, therapy, antimalarial drugs, antimalarial chemoprophylaxis, indication, contraindication.

## Úvod a epidemiológia

Malária je infekčné parazitárne ochorenie prenášané tropickými komármi z rodu *Anopheles*. Jej endemické oblasti sa situujú predovšetkým na oblasť tropického pásma, ale slabší výskyt je aj v subtrópe. Do nášho mierneho pásma si ju prinášajú cestovatelia infikovaní v zahraničí.

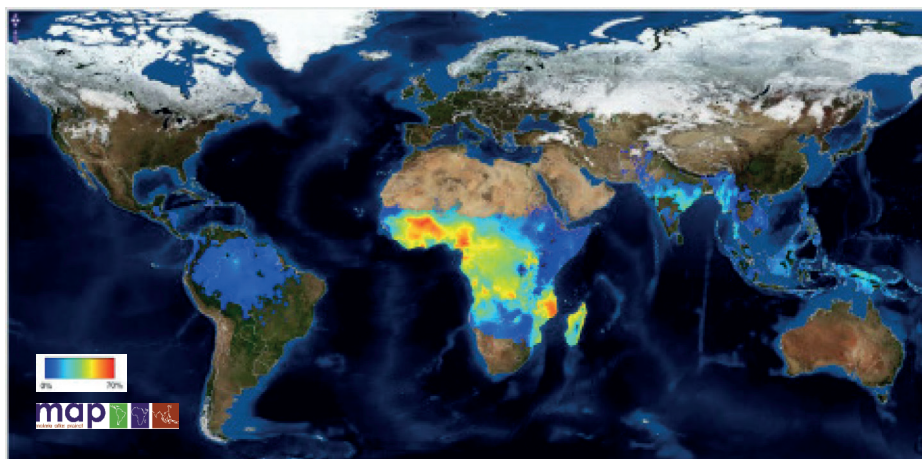
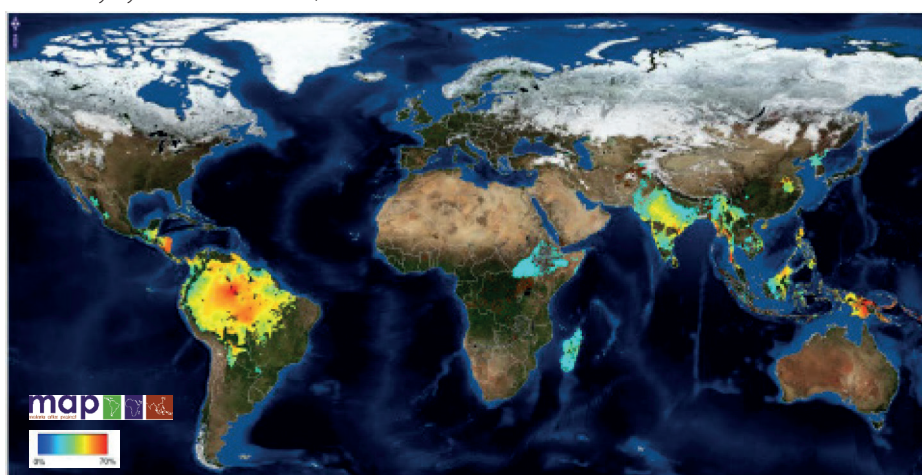
Deväťdesiat percent prípadov malárií spôsobuje druh *Plasmodium falciparum*, ktorého výskyt spadá prevažne do oblastí Afriky, a pre-

to je Afrika aj dominujúcou krajinou v počte nakazených ľudí. Druhým najčastejším druhom je *P. vivax*, ktorý tvorí odhadom 4 % všetkých nákaz. Ten sa naopak vyskytuje prevažne v tropických oblastiach mimo Afriky, hlavne v oblastiach strednej a južnej Ameriky, Indie, juhovýchodnej Ázie a západnej pacifickej oblasti, kde jeho výskyt prevyšuje výskyt *P. falciparum* (1).

Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) pre rok 2015 celosvetovo odhadla okolo 212 miliónov

prípadov ľudí trpiacich maláriou. Predpokladaná mortalita na toto závažné ochorenie pritom v tom roku dosahovala 429 000 ľudí, z čoho až 70 % zastúpených obetí boli deti do 5 rokov (1).

V porovnaní s minulými rokmi počet prípadov malárie klesá. Úsilím WHO a úsilím mnohých ďalších medzinárodných a národných organizácií bojujúci proti malárii pomocou zavedenia vysoko efektívnych liečebných postupov a kvalitných preventívnych programov za posledný

Obr. 1. Výskyt *Plasmodium falciparum*; 2010Obr. 2. Výskyt *Plasmodium vivax*; 2010

5 rokov sa potlačil výskyt tohto ochorenia až o 14 %, pozri tabuľka 1 (2).

V Európe viedlo zavedenie antimalarických opatrení a programov až k úplnej likvidácii primárnych nákaz malárie. WHO deklarovala v roku 2015 Európu ako „malaria-free“, pretože v tomto roku už neboli v Európe evidované žiadne prípady primárnej nákazy. Posledné európske krajiny, v ktorých sa ľudia mohli nakaziť, boli Rusko, Turecko a Grécko (3).

Aj keď vo svete výskyt ochorenia klesá, európske krajiny zaznamenávajú postupný nárast dovezenej formy tohto ochorenia. Nárast cestovného ruchu bez účinnej chemoprophylaxie je jedným z hlavných dôvodov tohto fenoménu. V posledných rokoch sa podiel na náraste pripisoval aj v súvislosti s európskou migračnou krízou, ktorá vypukla v roku 2015. Obrovské množstvo prisťahovalcov totiž pochádza z krajín, v ktorých sa endémia malárie vyskytuje, alebo cez endemické krajiny počas svojej cesty prechádzajú (4).

Niektoré zdroje dokonca v spojení s migračnou krízou udávajú znovuobnovenie

výskytu primárnych nákaz v Grécku v rokoch 2015–2016 (5).

Incidencia dovezených malárií v Českej republike je štatisticky stále veľmi nízka, ale za posledných 5 rokov má mierne vzrastajúci charakter. V roku 2016 bolo nahlásených 38 prípadov infekcie malárie, čo je najviac za posledné desaťročie (tabuľka 2). Aj keď sa u nás primárne nákazy nevyskytujú, je potvrdené, že sa u nás vyskytujú druhy komárov napr. *Anopheles hyrcanus*, ktoré majú potenciál byť vektorom ochorenia. Vývoj parazitov a ich následný prenos je však limitovaný klimatickými podmienkami (6).

### Druhy *Plasmodium* spp. a ich životný cyklus, patogenéza

Malária je spôsobená intracelulárnym protozoickým parazitom z rodiny *Plasmodium*. Ten prechodne parazituje na komároch a na stavovcoch. Bolo zaznamenaných **šesť druhov**, ktorých etapy života môžu prebiehať u ľudí a závažne ich pritom ohrozovať na zdraví.

Vo svete najrozšírenejším je *Plasmodium falciparum* (1). Jeho životný cyklus začína pohlavnou fázou, tzv. *sporogonickým cyklom*, v tráviacom trakte komára rodu *Anopheles*. Trvá 17 dní. V nasatej krvi sa vyskytujú samčie a samičie gametocyty, ktoré sa v jeho čreve dimorfujú na *mikrogaméty* a *makrogaméty*. Splynutím mikrogaméty a makrogaméty vzniká oplodnené vajíčko – *zygóta*. Tá prestupuje cez povrchový epitel, v ktorom sa usídli na bazálnej membráne. Tam sa delí a postupne dozrieva na *oocystu*. Zo zrelej oocysty sa do tela komára uvoľňujú *sporozoidy*, ktoré migrujú do slinných žliaz. Odtiaľ ich komár vypudí do tela hostiteľa, keď sa kŕmi jeho krvou.

Injektovaný sporozoid pretrváva v dermis hostiteľa 1–3 hodiny a následne ešte doposiaľ celkom neznámym spôsobom prestupuje do krvi. Parazit v hostiteľskom stavovcovi putuje krvou do pečene, kde začína ďalšiu fázu svojho životného cyklu – tzv. *pre-erytrocytárnu*, *extra-erytrocytárnu* alebo *hepatálnu fázu*. Plazmódia prestupujú z pečenej sínusov pomocou pečenej makrofágov (tzv. Kupfferových buniek) alebo buniek perforovaného endotelu do hepatocytov. Tam sa za 2–10 dní *sporozoidy* namnožia a transformujú na ďalšie vývojové štádium plazmódii – *merozoity*. Tých sa v jednom hepatocyte môže nahromadiť až 40 tisíc. Zhromažďujú sa v *parazitoformných vezikulách* (PV) = *merozómoch* až do konečných štádií hepatálnej fázy parazita.

Merozoity uvoľnené z hepatocytov sa viažu na erytrocyty v krvi a asi do 2 minút ich osídľujú. Tým sa začína *nepohlavná* (*asexuálna*) *intraerytrocytárna fáza* životného cyklu plazmódia. Po invázii vzniká vnútri erytrocytu parazitoformná vakuola. V krvnom obraze je viditeľná v podobe veľkého prstenca v cytoplazme. Zväčšovaním prstenca z erytrocytu vzniká *trofozoid*. Pozorovateľným znakom invázie je aj *echinocytóza*, t. j. dej, pri ktorom sa erytrocyt zmenší a vytvára ostnaté výbežky. *Trofozoid* sa v erytrocyte za 48 hodín štyrikrát až päťkrát rozdelí – vzniká 16 až 32 dcérskych *trofozoidov*, ktoré okupujú celú bunku, tzv. *schizont*. Nakopené trofozoidy opúšťajúce schizont, deštruujú jeho membránu a hostiteľská bunka zaniká. Masívne vyplavenie trofozoidov do krvi a deštrukcia krvných elementov vyvoláva u pacienta množstvo klinických príznakov. Hlavnými znakmi sú horúčka, acidóza a anemické stavy. Uvoľnené

**Tab. 1.** Odhadovaný celosvetový počet prípadov malárie v rokoch 2000–2015, podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) (2)

Roky	2000	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Prípady v miliónoch	271	266	245	235	224	217	212	212
S toho <i>P. vivax</i> %	8 %	10 %	7 %	7 %	6 %	5 %	4 %	4 %

**Tab. 2.** Absolútny počet prípadov malárie v rokoch 2007–2016, podľa Štátneho zdravotného ústavu ČR (7)

Roky	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Prípady	23	22	11	13	28	27	27	31	29	38

trofozoidy infikujú ďalšie erytrocyty a intraerytrocytárny cyklus sa znova opakuje. Tento cyklus trvá pri tomto druhu plazmódia cca 48 hodín a vzostup symptómov s týmto intervalom koreluje. Tento typ malárie bol preto historicky opisovaný ako malária každého tretieho dňa, tzv. terciána. V prípade ochorenia *P. falciparum*, ktorého klinické príznaky sú väčšinou dramatickejšie, sa hovorilo o „malignej terciáne“.

O závažnej (komplikovanej) malárii hovoríme, ak pri neliečenej infekcii dôjde k výskytu príznakov, ako je kóma, vysoká laktacidóza, závažná normocytárna normochromná anémia, renálne zlyhanie, ARDS, hypoglykémia, hypotenzia až šokový stav, DIC, záchvatové kŕče a hemoglobínúria (8).

Posledným štádiom vývoja parazita je tzv. pohlavná (sexuálna) intraerytrocytárna fáza. Pri nej dochádza k vývoju pohlavných buniek parazita – gametocytov. Cyklus prebieha predovšetkým v prekursorových bunkách červených krviniek, ktoré sa nachádzajú v kostnej dreni. Pri *P. falciparum* trvá asi 15 dní.

Zrelé samičie a samčie gametocyty po opustení červenej krvinky môže komár opäť nasať, teda môžu prejsť ďalším sporogonickým cyklom a infikovať ďalších jedincov. Ovplyvnenie, poprípade zabránenie mechanizmov dozrievaniu gametocytov, či už farmakologicky, alebo vakcínou, je možný spôsob prevencie proti ďalšiemu prenosu nákazy (8, 9).

*Plasmodium vivax* je druhým najčastejším plazmódiom spôsobujúcim maláriu, zahŕňajúcim celosvetovo okolo 4 % všetkých prípadov ochorenia. Historicky sa ochoreniu vyvolanému týmto parazitom hovorilo „benígna terciána“, pretože tak ako pri *P. falciparum* asexuálny erytrocytárny cyklus trvá 48 hodín a tým má aj rovnaký interval nástupu klinických symptómov. Na rozdiel od *P. falciparum* boli pri ňom zaznamenané miernejšie príznaky. Nazývať túto formu malárie ako „benígna“ je ale do istej miery zavádzajúce.

*P. vivax* na rozdiel od *P. falciparum* vytvára v pečeni v hepatocytoch tzv. hypnozoity, v ktorých sa parazit nedelí a môže ostať „spiaci“ (lat. *hypno-*) po obdobie až 2 rokov. Tieto formy sú pre väčšinu antimalarík biologicky nedostupné a ak nie sú správne preliečené, hrozí riziko relapsu.

V posledných rokoch sa uvažuje, že *P. vivax* možno spôsobuje väčšie množstvo smrteľných prípadov, ako sa predtým predpokladalo. Smrť nastáva po ňom vyvolaných závažných anemických stavoch alebo v súvislosti s multiorgánovým zlyhaním. Predpokladá sa, že veľké množstvo týchto prípadov sa nemuselo zachytiť, pretože *P. vivax* napáda predovšetkým skoršie vývojové štádia erytrocytov, čo nemusí korelovať s výraznou parazitémiou a tvorbou schizontov, ktorá je hlavným diagnostickým faktorom malárie.

Parazit vie navyše prejsť sexuálnym intraerytrocytárnym štádiom ešte predtým, ako hosťiteľ prejaví klinické známky ochorenia – chová sa ako asymptomatiký prenášač (8, 9, 10).

Medzi ďalšie druhy spôsobujúce infekčné ochorenie malárie u ľudí radíme *P. ovale curtisi* a *P. ovale wallikeri*. Podobne ako pri malárii vyvolanej *P. vivax* vytvárajú v pečeni hypnozoity a historicky sa malária nazýva rovnako „benígna terciána“. Spoločne s *P. malariae*, ktorý spôsobuje tzv. „tropickú kvartánu“ (klinické príznaky sa objavujú obvykle každých 72 hodín), sa však objavujú veľmi ojedinele.

Posledným zástupcom je *P. knowlesi*, ktorý sa vyskytuje v oblasti juhovýchodnej Ázie. Tento je však primárne zoonózou postihujúcou opice rodu *Macaca* (11). Na človeka sa môže preniesť iba v mimoriadne vzácných prípadoch.

## Diagnostika

Úspešná liečba malárie vždy závisí od jej rýchlej diagnostiky a následne zavedenia vysoko efektívnej antimalarickej liečby.

Diagnóza sa zakladá na rýchlej interpretácii príznakov spojených s epidemiologickou

anamnézou, po ktorej nasleduje hodnotenie mikroskopického nálezu krvných náterov. Tie predstavujú veľmi rýchlu, jednoduchú, lacnú, ale zároveň aj vysoko senzitívnu a špecifickú metódu. V nátere sa v erytrocytoch hľadajú a počítajú veľké prstence a trofozoidy asexuálnych foriem. Zvlášť sa počítajú erytrocyty s gametocytmi. Rozlišujeme hrubý a tenký náter. Hrubý náter je viac senzitívny na prítomnosť ochorenia (diagnosticky nález viac kvantitatívny) a tenký je viac špecifický na jednotlivé druhy a môžeme pri ňom posudzovať aj závažnosť ochorenia (diagnosticky nález viac kvalitatívny). Odoberajú sa tri hrubé a tenké nátery každých 12–24 hodín alebo počas febrilnej fázy. Krvné nátery sa mali zrealizovať pri podozrení na diagnózu, a to čo najskôr. Ak je vysoké podozrenie aj pri negatívnom náleze, vyšetrenie by sa malo zopakovať (9, 12).

## Odporúčané postupy liečby malárie

Po rýchlej diagnóze by mala ihneď nasledovať liečba. Mala by sa stanoviť individuálne na základe typu parazita, závažnosti ochorenia, veku pacienta a prítomnosti gravidity. Cieľom prvej fázy terapie je rýchlo napadnúť a pozabíjať asexuálne intraerytrocytárne formy, ktoré sú pôvodcom klinických známkov akútneho stavu pacienta. Následne podávame poliečebnú profylaxiu, ktorej účelom je odstrániť ako zvyšky asexuálnych foriem, tak aj pohlavné a hepatálne formy, predovšetkým dormantné hypnozoity pri *P. vivax* a *P. ovale*.

V snahe zastaviť šírenie epidémií malárie po svete Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) vydáva smernice štandardizovaných postupov liečby tohto ochorenia, ktoré aktualizuje na základe celosvetovo zozbieraných dát. Posledné smernice boli vydané v roku 2015 (13). Tieto postupy sú znázornené v tabuľke 3. Na porovnanie, postupy v Českej republike sú znázornené v tabuľke 4.

Pri nekomplikovaných maláriách *P. falciparum* WHO odporúča podávanie kombinovaných preparátov pozostávajúcich z artemisinínu alebo jeho derivátu a druhého antimalarika iného typu (angl. ACT = artemisinin-based combination therapy). Artemisinín a jeho deriváty slúžia ako liečba prvej fázy – akútnej formy ochorenia. K nim sa pridáva druhé antimalarikum s dlhým polčasom (napr. primachín,



Tab. 3. Odporúčaná liečba podľa WHO

	P. falciparum		P. vivax, ovale, malariae, knowlesi	
	Nekomplikovaná forma	Závažná forma <sup>a</sup>	Primárna liečba	Prevencia relapsu <sup>b</sup>
Pacienti starší ako 6 mesiacov a vážiaci nad 5 kg	ACT* p.o.	artesanát i.v., artemeter i.m., chinín i.v., i.m.	chlorochín/ACT	primachín
Deti < 6 m; < 5 kg	odložiť liečbu, prípadne ACT	– // –	chlorochín	chlorochín <sup>d</sup>
Tehotné 1. trimester	p.o. chinín + klindamycín	– // –	p.o. chinín + klindamycín	chlorochín <sup>d</sup>
Tehotné 2. a 3. trimester	ACT p.o./chlorochín	– // –	chlorochín	chlorochín <sup>d</sup>

a platí aj pre vzácne závažné malárie vyvolané parazitmi P. vivax, ovale, malariae, knowlesi

b pri P. vivax a P. ovale

c u cestovateľov a obyvateľov z oblastí s vysokým výskytom rezistencie na chlorochín, t. j. Nová Guinea, Oceánia a Indonézia, je odporúčaná alternatívna liečba

d chlorochín sa podáva profylakticky počas celého tehotenstva a po celé obdobie laktácie tak ako u detí do 6 mesiacov pre kontraindikáciu primachínu. Po ukončení laktácie u tehotných žien a dovŕšení 6 mesiacov u detí by ale mala nasledovať terapeutické preliečenie primachínom

\* ACT = artemisinin-based combination therapy

Tab. 4. Odporúčané postupy v ČR (16, 23)

Druh plazmódia		Odporúčané antimalarikum	Ďalšie možnosti pri rezistencii
P. falciparum	nekomplikovaná forma	atovachón + proguanil <sup>a</sup>	1. chinín + doxycyklín/tetracyklín /klindamycín 2. artemeter-lumefantrín <sup>b</sup> 3. meflochín <sup>c</sup>
	závažná forma	chinín + doxycyklín/tetracyklín/klindamycín	
P. malariae		chlorochín	
P. vivax, P. ovale		chlorochín + primachín	1. chinín + doxycyklín alebo tetracyklín + primachín 2. meflochín + primachín

a atovachón + proguanil je vo fixnej kombinácii v ČR registrovaný ako prípravok MALARONE<sup>®</sup>

b artemeter-lumefantrín sa nachádzal v preparáte RIAMET<sup>®</sup>, ten už ale v ČR nie je registrovaný

c meflochín už nie je v ČR registrovaný

meflochín, amodiachín atď.) ako poliečebná profylaxia. Existuje niekoľko fixných preparátov s touto kombináciou.

V ČR je registrovaný jeden preparát – artemimol + piperachín fosfát (EURARTESIM<sup>®</sup>) (14).

Pri **nekomplikovanej malárii** spôsobenej **P. vivax, P. ovale, P. malariae** a **P. knowlesi** je liekom prvej voľby **chlorochín**. Je možné použiť aj kombinované preparáty s artemisinínom a jeho derivátmi.

V oblastiach Brazílie, Novej Guiney, Oceánie a Indonézie stúpa rezistencia **P. vivax** na chlorochín. Pacientom, ktorí pricestovali z týchto oblastí, je stále možné podať chlorochín so správnou pokračovacou terapiou. Preferovaný spôsob v zahraničí je podať ACT. Rovnako je ACT vhodné podávať pri infekcii, pri ktorej nie je možné spoľahlivo rozpoznať typ parazita (13, 15). Avšak jediný preparát registrovaný v Českej republike – EURARTESIM<sup>®</sup> – nie je pre nedostatok dát indikovaný na infekcie iných druhov plazmódii.

Chlorochín je možné bezpečne podávať v stanovených dávkach deťom každého veku.

Po preliečení akútneho štádia chlorochínom, by mala nasledovať 14-dňová terapia prima-

chínom pre jeho veľmi dobrý efekt na hypnozoidy ako prevencia relapsu, ktorý môže nastať pri kmeňoch **P. vivax** a **P. ovale**.

Pri neliečenej **závažnej malárii** je riziko úmrtia veľmi vysoké. Pri cerebrálnej malárii je až 100 %, ale rýchlou a efektívnou liečbou klesá na 10–20 %. Liečba závažnej malárie sa skladá z parenterálneho podania silných schizontocidných antimalarik a symptomatickej liečby rizikových stavov, t. j. zabezpečenie dýchacích ciest pri kóme, náhrada straty krvných derivátov, tekutín, chladenie a zabezpečenie dýchacích a renálnych funkcií a iné.

V zahraničí podľa najnovších odporúčení WHO je farmakologickou metódou voľby podávanie intravenózneho **artesanátu**. Je ho možné podať alternatívne aj intramuskulárne a u detí pod 6 rokov rektálne. Artesanát pri závažnej malárii podávame aj tehotným ženám vo všetkých trimestroch a deťom pod 6 mesiacov (13).

Ak nie je dostupný artesanát, metódou druhej voľby je intramuskulárne podaný **artemeter**.

Dlho používanou liečbou je intravenózne podávanie **chinínu**. S týmto antimalarikom je ale potrebné postupovať veľmi opatrne a po-

maly (rýchlosť podania by nemala presahovať 5 mg/h). Inak môže dôjsť k závažným nežiaducim účinkom.

Parenterálna liečba závažnej malárie by následne mala byť vystriedaná orálnou (napr. ACT), hneď ako začne byť pacient schopný ju prijímať.

**Tehotným ženám v prvom trimestri** sa neodporúčajú kombinované preparáty s artemisinínom alebo jeho derivátmi (ACT) pre nedostatok klinických dát. Problémom však môže byť, že tehotenstvo nemusí byť v tomto období zachytené. Preto je u mladých žien potrebné správne vyzistiť gynekologickú a sexuálnu anamnézu. V prípade tehotenstva je overená kombinácia perorálne podávaného **chinínu** s **klindamycínom**. Po dokončení prvého trimestra by sa liečba mala prestať na bežne podávanú ACT. Chinín by sa už v druhom a treťom trimestri nemal podávať, pretože môže viesť k riziku hypoglykémie, a môže sa podávať, iba ak nie sú iné možnosti.

Kontraindikované v tehotenstve je antimalarikum primachín a tetracyklínové antibiotiká (13). Preto je preliečenie hypnozoitov **P. vivax** a **P. ovale** nutné odložiť, kým tehotenstvo a laktácia neskončí. Počas tohto obdobia je odporúčané podávanie chlorochínu ako prevencia relapsu.

Novorodencom a dojčatám do 6 mesiacov sa tiež odporúča podávať najprv chlorochín a potom od 6. mesiaca prejsť na primachín. Je to hlavne pre nedostatok dát o podávaní primachínu v tomto veku.

## Chemoprofylaxia

Odporúčané postupy chemoprofylaxie s potrebným dávkovaním sú znázornené v tabuľke 5. Tabuľka bola zostavená na základe starších odporúčaní v Českej republike (17) a doplnená

Tab. 5. Odporúčaná antimalarická chemoprophylaxia

Liečivo	Výhody	Nevýhody	Způsob podávania	Dávkovanie
<b>Atovachón + Proguanil</b> tbl 250 mg/100 mg	krátkodobé cesty; dobre tolerovaný; vhodný pre deti $\geq 5$ kg	KI* u tehotných a detí $< 5$ kg; renálnej insuficiencii; drahší; len na <i>P. falciparum</i> ; lipofilný, treba užívať s jedlom alebo zapiť mliekom (23)	začať 1–2 dni pred a skončiť 7 dní po ceste; podávať denne	dospelí $\geq 40$ kg denne 1 tableta (250 mg/100 mg), deti 5 mg/kg <sup>a</sup>
<b>Hydroxychlorochín</b> tbl 100 mg	dlhšie cesty; užívatelia lieku pri inej indikácii nepotrebujú ďalšiu profylaxiu <sup>b</sup> ; vhodný v tehotenstve	veľa oblastí s rezistenciou; exacerbácia psoriázy; nevhodný na krátke cesty	začať 1–2 týždne pred a skončiť 4 týždne po ceste; 1 dávku raz za týždeň	dospelí denne 2 tablety (2x100 mg), deti 5 mg/kg
<b>Doxycyklín</b> tbl 100 mg	lacný; užívatelia lieku pri inej indikácii nepotrebujú ďalšiu profylaxiu <sup>c</sup> ; prevencia iných infekčných ochorení (Rickettsie, Leptospiry)	KI u tehotných a detí mladších ako 8 rokov; výskyt vaginálnych mykóz u žien; fototoxicita; nauzea a iné GIT problémy	začať 1–2 dni pred a skončiť 4 týždne po ceste; podávať denne	dospelí denne 1 tableta (100 mg), deti $\geq 8$ rokov 1,5 mg/kg
<b>Meflochín</b> tbl 250 mg (v ČR už nie je registrovaný)	dlhšie cesty; vhodný v tehotenstve	oblasti s rezistenciou; KI u niektorých psychiatrických pacientov, pri záchvatových ochoreniach a prevodových poruchách srdca; nevhodný pre vodičov a pilotov	začať 1–2 týždne pred a skončiť 4 týždne po ceste; 1 dávku raz za týždeň	dospelí denne 1 tableta (250 mg), deti 20–25 mg/kg
<b>Primachín</b> tbl 15 mg	najefektívnejšia prevencia proti <i>P. vivax</i>	treba neg. test na G6PD deficienciu; u kojácich žien, len ak je otestované aj dieťa; KI u tehotných; nauzea	začať 1–2 dni pred a skončiť 7 dní po ceste; podávať denne	dospelí denne 2 tablety (2x 15 mg), deti 0,5 mg/kg

a v zahraničí existujú preparáty vhodné pre pediatrickú populáciu, ktoré majú určené svoje presné dávkovanie v závislosti od váhy

b reumatologické a dermatologické ochorenia ako SLE, DLE, RA a iné

c rezistencia *P. falciparum* na chlorochín je prakticky celosvetová a už sa vyskytujú oblasti s vysokou rezistenciou *P. vivax*, pre ktoré tiež nie je vhodná profylaxia chlorochínom (13, 19)

d hlavné terapie Acne vulgaris

\* KI = kontraindikácia

podľa Amerického centra pre kontrolu chorôb a ich prevencie (CDC) (18) a medzinárodnej literatúry (8).

Správny výber profylaktického liečiva pri ceste do endemickej krajiny závisí od druhu plazmódia, ktoré sa v danej oblasti vyskytuje; od výskytu rezistencie na daný typ antimalarika v lokalite; ďalej od dĺžky cesty (pri krátkodobých cestách nemusí byť pre človeka pohodlné doberať chemoprophylaktikum ďalšie 4 týždne, pri dlhodobej ceste je príjemnejšie brať preparát, ktorý stačí užívať raz za týždeň), veku osoby a prítomnosti gravidity, a od špecifických nežiaducich účinkov daných preparátov – doxycyklín pre jeho fototoxicitu nie je odporúčaný osobám, ktoré budú tráviť veľkú časť svojho pobytu na slnku; chlorochín a primachín sú kontraindikované pri G6PD deficiencii u psoriatikov a epileptikov (8, 18).

## Liečiva používané na antimalarickú terapiu

Táto časť venuje pozornosť jednotlivým liečivým látkam najčastejšie využívaným v antimalarickej terapii. Sú rozdelené podľa anatomicko-terapeuticko-chemických skupín, ktoré sú definované Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO).

Rekapitulujeme niektoré ich dôležité vlastnosti, ako je dostupnosť na českom trhu, terapeutická indikácia, mechanizmus účinku a rezistencia, nežiaduce účinky a kontraindikácie.

## A) Aminochinolóny

### Chlorochín

Je indikovaný ako liečba nekomplikovanej malárie spôsobenej *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* a *P. knowlesi* a ako profylaxia proti týmto druhom. Chlorochín nie je už na liečbu ani profylaxiu *P. falciparum* podľa WHO tiež odporúčaný z dôvodu celosvetového rozšírenia rezistencie tohto druhu na tento typ antimalarika. WHO tiež neodporúča jeho používanie na *P. vivax* v krajinách so zaznamenaným vysokým výskytom rezistencie tohto druhu, a to v Novej Guinei, Oceánii a v niektorých oblastiach Indonézie (1).

Chlorochín sa hromadí v acidických potravinových vakuolách intraerytrocytárnych a po hlavných foriem parazita – je schizontocidný aj gametocidný. Jeho mechanizmus bol dlho pripisovaný zábraniu detoxifikácie hému pochádzajúceho z hemoglobínu hostiteľského erytrocytu a tým zvýšením pH vakuoly znemožnením jej ďalšieho metabolismu. Dnes existujú

nové štúdie, ktoré uvažujú nad odlišným typom mechanizmu, ktorý spočíva v zábrani biokryštalizácie hemozoinu – parazitárneho farbiva syntetizovaného z hému. Ten rozpustený uviazne v parazitovi a parazit sa *de facto* utopí vo vlastných metabolitoch (20). Chlorochín tiež iným mechanizmom bráni syntéze nukleových kyselín plazmódii.

Rezistencia proti chinolónu sa vyskytuje u parazitov, ktoré neprodujú hemazoin, a u parazitov nesúcich mutáciu transmembránových proteínov vakuol, ktoré zabráňujú prestupu liečiva a jeho hromadeniu.

Chlorochín má navyše indikáciu v reumatológii a dermatológii: alkalizuje lyzozómy a pôsobí terapeuticky pri autoimunitných ochoreniach, ako je systémový lupus erythematoses, diskoidný lupus erythematoses, reumatoidná artritída, fotodermatóza a u detí pri juvenilnej idiopatickej artritíde (21).

Chlorochín je kontraindikovaný u ľudí s genetickou mutáciou vedúcou k deficiencii glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD), keď u takých ľudí môže jeho podanie spôsobiť hemolýzu.

V ČR je registrovaný hydroxychlorochín v terapeutickú dávku 200 mg v prípravku PLAQUENIL® 200 mg (21).

## Primachín

Primachín má slabý účinok pri *P. vivax* a *P. ovale* na intraerytrocytárne formy parazita, ale je vysoko účinný proti jeho intrahepatálnym formám, ako sú *hypnozoity*. Pečeňové metabolity primachínu sú pre parazity v hepatocytoch vysoko toxické. Spôsob účinku zatiaľ nebol objasnený, ale predpokladá sa, že majú podobný účinok ako chlorochín. Primachín z tohto dôvodu ostáva liekom prvej voľby na zabránenie relapsu *P. vivax* a *P. ovale*. Preliečovací cyklus primachínom by mal trvať dva týždne, aby sa odstránili všetky hypnozoity.

Primachín má navyše vysoký gametocidný účinok pri všetkých druhoch parazitov a a používa sa pri programoch, ktoré zabráňujú prenosu nákazy v endemických oblastiach so zaznamenanou rezistenciou *P. falciparum* na artemisinín.

Už dlho známym nežiaducim účinkom primachínu sú hemolytické stavy u ľudí s geneticky determinovanou deficienciou glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD), ktoré môžu skončiť až fatálne. Našťastie primachín je rýchlo eliminovaný a proces môže byť zvrátený jeho vysadením. Primachín, ako aj chlochín (pozri vyššie) je kontrindikovaný u pacientov diagnostikovaných touto enzymopatiou (8, 13).

Primachín je schopný prechádzať placentou. Jeho účinok na plod a malé deti do 6 mesiacov doposiaľ nebol odpozorovaný. Predpokladá sa, že môže u plodov s už spomínanou deficienciou G6DP (ktorá nemusí byť u plodu vylúčená) spôsobiť hemolýzu, ktorá môže viesť k ich smrti. Z týchto dôvodov nie je podávanie primachínu v tehotenstve odporúčané (13). Medzi ďalšie nežiaduce účinky primachínu patria od dávky závislé gastrointestinálne problémy, ako je bolesť brucha, nauzea a vomitus (8).

Primachín sa primárne pridáva k radikálnej liečbe malárie spôsobenej *P. vivax* a *P. ovale*. Možno ho tiež podávať profylakticky pri cestovaní do endemických oblastí *P. vivax* (pozri vyššie).

Primachín je v ČR registrovaný samostatne ako tableta v terapeutickej dávke 15 mg (PRIMAQUIN®) (22).

## Amodiachín

Amodiachín sa v tele transformuje na aktívny desetylamodiachín, ktorý má podobný účinok ako chlorochín. Amodiachín vykazuje účinok aj v takých plazmódiách, ktoré sú proti

chlorochínu rezistentné, aj keď bol zaznamenaný výskyt skríženej rezistencie.

Amodiachín je podávaný skoro výhradne v kombináciách: s artesunátom (E) na liečbu nekomplikovaných infekcií *P. falciparum* i *P. vivax* a so sulfadoxín-pyrimetamínom chemoprophylakticky u malých detí v subsaharských a sahýlskych oblastiach.

Amodiachín nie je v ČR registrovaný.

## B) Biguanidy

### Proguanil

Proguanil je v ČR registrovaný vo fixnej kombinácii s atovachónom v preparáte MALARONE®. Tento prípravok je určený na profylaxiu cestovateľov do endemických oblastí *P. falciparum* a ako alternatívna liečba nekomplikovanej malárie vyvolanej týmto parazitom. Prípravok sa neodporúča podávať v priebehu tehotenstva a ani v období dojčenia.

Proguanil prostredníctvom aktívneho metabolitu cykloguanilu inhibuje enzým dihydrofolát-reduktáza, zastaví tým syntézu pyrimidínu deoxytimidilátu a následne nukleových kyselín. Aj keď je proguanil rýchlo a extenzívne absorbovaný, atovachón, s ktorým je vo fixnej kombinácii, nie je, a preto sa riadime podávaním odporúčeným pre túto látku (23).

K nežiaducim účinkom proguanilu patrí pancytopenia a megaloblastická anémia (8).

## C) Metanolchinolíny

### Chinín

Napriek tomu, že chinín je jedným z najstarších antimalarik vôbec, stále má celosvetovo významné zastúpenie. Je lacný a pre dlhodobé skúsenosti s jeho užívaním je známe, že nemá nepriaznivé účinky na priebeh tehotenstva v prvom trimestri. Preto stále ostáva liekom prvej voľby v tomto období.

Chinín je schizontocidný a gametocidný. Jeho mechanizmus pôsobenia nie je známy, ale usudzuje sa, že je obdobný mechanizmu chlorochínu.

Intravenózne je indikovaný pri liečbe závažného priebehu malárie.

Navyše ostáva účinný aj na plazmódiá, ktoré už vykazujú rezistenciu na chlorochín. Môže sa použiť ako alternatívna terapia.

Závažným častým nežiaducim účinkom chinínu je hyperinsulimická hypoglykémia, vysky-

tujúca sa hlavne u detí, tehotných žien a staršej populácie. Menej závažným, ale stále častým nežiaducim účinkom je tzv. *cinchonizmus*, ktorý je charakterizovaný tinitom, poruchami sluchu (hluchota na vysoké tóny), nauzeou, vomitom, celkovou slabosťou, posturálnou hypotenziou, rozšírením QT intervalu. Prítomnosť cinchonizmu (vrátane porúch sluchu) je reverzibilná a od dávky závislá. Chinín sa má intravenózne podávať pomaly, inak môže spôsobiť hypotenziu a zástavu srdca. Pri i.v. podávaní môžu vzniknúť trombózy.

Chinín je možné podať aj intramuskulárne. Podáva sa do predného stehna, pre riziko poškodenia n. ischiadicus by sa nemal podávať do gluteálnej oblasti. Podanie týmto spôsobom je bolestivé a chinín by sa nemal predtým zriediť. Predávkovanie chinínom môže spôsobiť slepotu až zástavu srdca a smrť (8, 13).

Chinín v Českej republike nie je registrovaný.

### Meflochin

Meflochin má obdobný účinok ako chinín a používa sa na profylaxiu proti všetkým druhom malárií. V kombinácii s artesunátom sa užíva pri liečbe nekomplikovaných malárií.

Časté nežiaduce účinky meflochinu sú gastrointestinálna nevoľnosť a zvracanie. Pri profylaxii sa môžu vyskytnúť aj menej časté, ale závažné prejavy ako záchvaty, neuropsychiatrické problémy, ako je úzkosť, paranoja a suicidálne stavy. Z týchto dôvodov nie je odporúčené ho podávať osobám s niektorými duševnými ochoreniami alebo pri silnej psychickej záťaži, osobám trpiacim záchvatovými ochoreniami a s prevodovými poruchami srdca. Meflochin tiež môže vyvolávať somnolentné stavy a poruchy motorických funkcií, preto by sa mu mali vyhnúť cestovatelia, ktorí budú viesť motorové vozidlo (8, 13).

Meflochin nie je v Českej republike registrovaný.

## D) Diaminopyrimidíny

### Pyrimetamín

Pyrimetamín je dlhodobý antagonista metabolismu kyseliny listovej, a používa sa v kombinácii so sulfonamid sulfadoxínom. Sulfonamidy tiež interferujú s metabolizmom kyseliny listovej, ale na inom mieste, a nie sú špecifické ako pyrimetamín (trimetoprim je chemicky obdobná zlúčenina a podáva sa so sulfonamid sulfame-

taxozolom ako širokospektrálne antibiotikum – co-trimoxazol).

Pyrimetamín je druhovo špecifický práve na enzýmy plazmódií.

Kombinácia sulfadoxínu a pirimetamínu podstatne znižuje množstvo redukovanej aktívnej formy kyseliny listovej, t. j. tetrahydrofolátu. Ten je nevyhnutný na syntézu nukleotidov potrebných na syntézu DNA a na rozmnoženie parazita.

K nežiaducim účinkom pyrimetamínu patrí pancytopénia a megaloblastická anémia.

Preparát sulfadoxín-pyrimetamín je terapeuticky používaný v kombináciách s artesunátom (E; pozri nižšie) a amodiachínom (A; pozri vyššie) (13).

## E) Artemisinín a jeho deriváty

Artemisinín je látka pôvodne pochádzajúca z čínskej rastliny *Artemisia*, využívaná od dávna v tradičnej čínskej medicíne na liečbu malárie. Za príspevok tohto prírodného antimalarika a objavenie a extrakciu funkčnej zložky – artemisinínu – v roku 2015 udelili pekingskej vedkyni *Youyou Tu* Nobelovu cenu (24). Dnes sú preparáty s artemisinínom alebo jeho derivátmi vo svete pri liečbe závažných alebo nekomplikovaných *P. falciparum* metódou prvej voľby (13, 19).

Aj keď presný mechanizmus toxicity artemisinínu na schizontocyty nie je známy, je isté, že artemisinín a jeho deriváty sú vysoko účinné na intraerytrocytárne formy parazitov – predpokladá sa, že počas jedného asexuálneho cyklu vyhubia až 10 000 schizontov. Preto sú liekom voľby na preliečenie závažných infekcií pri akútnych fáz nekomplikovaných infekcií pri všetkých typoch parazitov. Aktívne pôsobia aj proti intraerytrocytárnym pohlavným fázam a tým znižujú možnosť prenosu. Avšak sú prakticky neúčinné proti extraerytrocytárnym formám a sporozoitom.

Artemisinín a jeho deriváty sú s krvou veľmi rýchlo eliminované. Ich podávanie však nie je odporúčané dlhodobo, keďže s ich dlhším užívaním sa môže u pacientov objaviť agranulocytóza a hemolýza. Preto sa pri nekomplikovaných infekciách malárie podávajú obvykle v 3-dňových cykloch (1–2 asexuálne cykly) spolu s inými preparátmi s dlhším biologickým polčasom (nad 24 hodín). Tie slúžia na odstránenie zvyšných schizontocytov a sporozoidov (13, 25).

Samostatne podané parenterálnym spôsobom sa môžu použiť na zvládnutie akútnych fáz závažných infekcií, následne sa ale pokračuje v podávaní spomenutých kombinácií perorálne.

Pre ich neúčinnosť na sporozoidy a nemožnosť ich podávať dlhodobo nie sú vhodným prostriedkom na profylaktickú liečbu.

Artemisinín a jeho deriváty sa pre nedostatok dát neodporúča podávať tehotným ženám v prvom trimestri a deťom pod 5 kg, aj keď sa zásadne nepriaznivé účinky zatiaľ nepotvrdili.

Podávanie artemisinínu a jeho derivátov je veľmi efektívnou liečbou proti všetkým druhom plazmódií. Avšak, výskyt rezistentných parazitov na tieto preparáty bol nedávno zaznamenaný v juhovýchodnej Ázii (13).

V Českej republike je registrovaný jediný kombinovaný preparát obsahujúci derivát artemisinínu artemimol v kombinácii s piperachínom vo fixnom preparáte EURARTESIM®. Podáva sa nalačno alebo najmenej tri hodiny po jedle (14).

## Dihydroartemisinín

Podávanie dihydroartemisinínu je indikované v kombinácii s piperachínom na liečbu nekomplikovanej infekcie *P. falciparum* a *P. vivax*. Tento kombinovaný preparát sa odporúča podávať deťom pod 25 kg (ale nie pod 5 kg!), pretože bol v tejto populácii spoľahlivo odskúšaný.

## Artesunát

Artesunát je hemisukcinát dihydroartemisinínu. Je viac rozpustný vo vode, preto sa môže podať intravenózne. Ďalšie možnosti jeho podania sú intramuskulárnou injekciou a rektálne (využívané u detí pod 6 rokov). V tele sa rýchlo konvertuje schizontocidný dihydroartemisinín.

Parenterálne podávaný artesunát je v zahraničí metódou prvej voľby pri liečbe život ohrozujúcich závažných prípadov malárie. V tomto prípade ho môžeme podávať aj tehotným ženám v celom období tehotenstva a deťom každého veku.

V kombináciách s amodiachínom (A), meflochínom (C) alebo sulfadoxín-pyrimetamínom (D) sa používa pri liečbe nekomplikovanej malárie.

## Artemeter

Artemeter je metyléter artemisinínu, ktorý sa v tele rýchlo aktivuje na funkčný dihydroartemisinín.

Intramuskulárne podávaný artemeter je alternatívnou voľbou pri liečbe život ohrozujúcich závažných foriem malárie. Absorpcia liečiva do tela je ale nestálejšia ako pri intravenózne podávanom artesunate.

V kombináciách s lumefantrínom sa podáva pri nekomplikovaných maláriách.

## Artemimol

V kombinácii s piperachínom v prípravku EURARTESIM® je jediným preparátom tejto skupiny, ktorý je v Českej republike registrovaný. Tento prípravok je indikovaný na liečbu nekomplikovanej malárie spôsobenej parazitom *Plasmodium falciparum* u jedincov starších ako 6 mesiacov s telesnou hmotnosťou väčšou alebo rovnou 5 kg. Pre nedostatok informácií sa neodporúča na ostatné druhy parazitov. Podáva sa počas troch dní v 24-hodinovom intervale.

Kontraindikovaný je pri hypersenzitivite, závažnej malárii, prevodových srdcových poruchách (piperachín podobne ako meflochín predlžuje QTc interval) a iných srdcových arytmiách (13).

## Iné antimalariká (X) a iné lieky využívané v antimalarickej terapii a profylaxii

### Atovachón

Patrí medzi naftochinolóny. Je podávaný vo fixnej kombinácii s proguanilínom v preparáte MALARONE® (pozri vyššie).

Mechanizmus účinku je odlišný od typických antimalarik – atovachín inhibuje mitochondriálny transport elektrónov na úrovni komplexu cytochrómu bc1, čo vedie k zástave syntézy pyrimidínov a DNA a tým k inhibícii replikácie plazmódií. Atovachón za krátky čas pozabíja rýchlo deliace sa schizontocyty.

Atovachón je silne lipofilný, s nízkou rozpustnosťou vo vode. Preto by sa mal preparát MALARONE® v zásade podávať iba po jedle alebo s mliekom (23, 26).

### Doxycyklín

Doxycyklín je širokospektrálne bakteriostatické tetracyklínové antibiotikum, ktoré navyše má aj široké spektrum v liečbe a prevencii infekcií spôsobených jednobunkovými parazitmi. Pri malárii sa používa profylakticky a môže sa použiť v kombinácii s iným antimalarikom pri liečbe nekomplikovaných malárií. Spolu s chinínom alebo artesunátom slúži ako pokračovacia terapia závažných malárií.

Biodostupnosť doxycyklínu je závislá od potraviny, preto je dobré poučiť cestovateľov o jeho



podávaní. Kontraindikovaný je u tehotných žien a detí do 8 rokov (13, 27).

### Klindamycín

Klindamycín je širokospektrálne antibiotikum, ktoré sa zaraďuje do skupiny linkosamidov. Má výbornú biologickú dostupnosť, v tele preniká dokonca aj do kostí (avšak nie cez hematoencefalickú bariéru!). Je používaný v kombinácii s chinínom alebo artesunátom pri liečbe závažnej alebo nekomplikovanej malárie.

Klindamycín síce preniká placentou do plodu, ale nemá naň žiadne vedľajšie účinky, preto sa spoľahlivo môže v období tehotenstva používať. Jeho najzávažnejším nežiaducim účin-

kom mimo hypersenzitivity je, že môže spôsobiť premnoženie črevnej baktérie *Clostridium difficile* a vznik ňou vyvolanej pseudomembranóznej kolitídy (8, 13, 28).

### Záver

V Českej republike je malária stále pomerne vzácnou importovanou nákazou. Jej incidencia však v posledných rokoch mierne narástla a ostáva otáznou, ako sa bude v ďalších rokoch meniť. Pravdepodobnosť záchytu stúpa tiež s pribúdajúcim množstvom imigrantov. Malária ostáva pomerne závažným ochorením, a preto je dôležité poznať metódy liečby tohto ochorenia. Celosvetovo tiež narastá množstvo rezistent-

ných druhov, preto je pri antimalarickej liečbe aj profylaxii potrebné dodržiavať najnovšie postupy. Nové, overené a viac účinné metódy liečby sa už vo svete vyskytujú. Česká republika ale ostáva v pozadí pre veľmi nízky výskyt ochorenia. Pre viac informácií o prevencii a liečbe sa vždy možno obrátiť na špecializované pracoviská tropickej a cestovnej medicíny.

*Tato studie vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Behaviorální psychofarmakologie a farmakokinetika v preklinickém výzkumu léčiv“ číslo MUNI/A/1132/2017 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický výzkum, kterou poskytl MŠMT v roce 2018.*

### LITERATÚRA

- World Health Organization. World malaria report 2016 [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: [https://www.google.com/books?hl=cs&lr=&id=rg4LDgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=World+Malaria+Report+2016&ots=XSgEM-VT4KH&sig=-ef6y\\_Lgam4Utd7VCDdgrdv9WLY](https://www.google.com/books?hl=cs&lr=&id=rg4LDgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=World+Malaria+Report+2016&ots=XSgEM-VT4KH&sig=-ef6y_Lgam4Utd7VCDdgrdv9WLY).
- WHO/Europe. Media centre – From over 90 000 cases to zero in two decades: the European Region is malaria free [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2016/04/from-over-90-000-cases-to-zero-in-two-decades-the-european-region-is-malaria-free>.
- Infographic – Malaria-free Europe 2017 [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/vector-borne-and-parasitic-diseases/malaria/infographic-malaria-free-europe-2017>.
- Gier B, Suryapranata FS, Croughs M, Genderen PJ, Keuter M, Visser LG, et al. Increase in imported malaria in the Netherlands in asylum seekers and VFR travellers. *Malaria journal*. 2017; 16(1): 60.
- Olaso A, Ramos JM, López-Ballero MF, Olaso I. Malaria in Europe: Follow-up of autochthonous malaria in Greece and new risks. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016; pii: S0213-005X(16)30347-0.
- Rettich F. Anofelizmus bez malárie v ČR, SZÚ [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/prevence/anofelizmus-bez-malarie-v-cr>.
- Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 2007–2016 – absolutně. SZÚ [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2007-2016-absolutne>.
- White N, Breman J. Malaria. In: Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill 2012: 1688–1705.
- Cowman AF, Healer J, Marapana D, Marsh K. Malaria: Biology and Disease. *Cell*. 2016 Oct 20; 167(3): 610–624.
- Vogel G. The forgotten malaria. *Science*. 2013; 342(6159): 684–687.
- Yakob L, Lloyd AL, Kao RR, Ferguson HM, Brock PM, Drakeley C, et al. Plasmodium knowlesi invasion following spread by infected mosquitoes, macaques and humans. *Parasitology*. 2017; 1–10.
- Malaria: Practice Essentials, Background, Etiology 2017 [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/221134-overview>.
- World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2015.
- EURARTESIM, 320MG/40MG TBL FLM 3, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0168723>.
- Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJ, Chiodini PL, et al. UK malaria treatment guidelines 2016. *Journal of Infection*. 2016; 72(6): 635–649.
- Krbková L. Malárie. In: Vnitřní lékařství. Grada; 1244–1245.
- Nohýnková E, Stejskal F. Malárie. *Interní Med*. 2005; 7(5): 256–261.
- CDC – Malaria – Travelers – Choosing a Drug to Prevent Malaria [Online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/malaria/travelers/drugs.html>.
- WHO – Global report on antimalarial efficacy and drug resistance: 2000–2010 [online]. [cit. 2017 Jun 15]. Dostupné z: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241500470/en/>.
- Hempelmann E. Hemozoin biocrystallization in Plasmodium falciparum and the antimalarial activity of crystallization inhibitors. *Parasitology research*. 2007; 100(4): 671–676.
- PLAQUENIL, 200MG TBL FLM 60, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0054424>.
- PRIMAQUINE, 15MG TBL NOB 100, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0185386>.
- MALARONE, 250MG/100MG TBL FLM 12, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0030690>.
- Youyou Tu – Facts [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2015/tu-facts.html](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/tu-facts.html).
- Nosten F, White NJ. Artemisinin-Based Combination Treatment of Falciparum Malaria [online]. *American Society of Tropical Medicine and Hygiene*; 2007 [cit. 2018 Jul 13]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1713/>.
- Fendrich Z. Malárie a její léčba. *Klin Farmakol Farm*. 2005; 19(2): 89–94.
- DOXYBENE, 100MG CPS MOL 10, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0097654>.
- DALACIN C, 150MG CPS DUR 16, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0107135>.