

## Malárie dětí

(Malaria bei Kindern in Deutschland)

R.Bialek

Pädiat.Prax., Vol. 57, 1999/2000, č. 3, s. 449 – 459

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Podle odhadu Světové zdravotnické organizace každoročně onemocní malárií 200-300 milionů lidí, z nichž 2,7 milionu zemře, především dětí ve věku mladším pěti let. V Německu je ročně hlášeno 30 – 75 onemocnění malárií mezi dětmi do 14-ti let věku. K nákaze dochází převážně v Africe, hlavně ve státech Keňa a Ghana. Zhruba 97% onemocnění německých dětí tropickou malárií bylo získáno v Africe. Z Turecka importovaná onemocnění jsou výlučně Malaria tertiana. Ze všech 39 onemocnění importovaných v Asii vzniklo 27 v Indii a v Pakistanu. Nadpoloviční většina (60%) nemocných dětí jsou cizinci, většinou imigranti, nebo děti, které navštívily svoji rodnou zemi. Německé děti onemocní zřídka. SZO doporučuje návštěvníkům endemických malarických oblastí, aby s sebou nebrali děti mladší pěti let. Ke zvláště rizikovým oblastem patří Keňa a západní Afrika.

### Symptomy malárie u dětí

Mezi typické projevy dětské malárie patří horečka, zimnice, bolesti končetin a zátylku, často také gastrointestinální potíže. Zatím co se při Malaria quartana, vyvolávané *Plasmodium malariae*, objevují horečky vždy po 3 dnech, při onemocnění působeném *Plasmodium ovale* nebo *Pl. vivax* (Malaria tertiana) vznikají záchvaty horeček každý druhý den. Tyto formy malárie mají většinou benigní průběh. Horečky při Malaria tropica, jejímž původcem je *Pl. falciparum*, nemají pravidelné intervaly záchvatů.

Vrozená malárie může vzniknout u všech forem malárie. Významné jsou však případy vyvolané *Pl. vivax* a *Pl. falciparum*, přenášené mnohem častěji vertikálně a intrauteriní cestou. V endemických oblastech je tato cesta přenosu u 0,5 - 15% dětí. Při porodu má většina dětí asymptomatickou formu nákazy a teprve během několika měsíců se objeví nespecifické potíže jako nízký příjem mléka, zpoždění vývoje a vzácně i horečka.

### Diagnostika

Základem laboratorní diagnostiky je nález plasmodií v obarvených preparátech tlusté kapky krve a krevního roztěru. Tlustá kapka umožní prokázat plasmodia i při jejich menším počtu v krvi, kdy nález v roztěru bývá zřídka. Určení druhu plasmodia je zpravidla možné jen podle krevního roztěru. K vyšetření pomocí fluorescenčního mikrohmatokritu (*Benson Dickenson Europe*) postačí jen 65 µl krve. Typické zvětšení sleziny při malárii je u dětí dosti variabilní a nespolehlivý znak, neumožňující včasnou diagnosu.

Malaria tropica může mít, na rozdíl od ostatních forem malárie, při pozdním zahájení léčby, nebo při nedostatečné terapii, infaustní průběh. Rozhodující význam má při nekomplikované či komplikované Malaria tropica výběr vhodných léků.

### Terapie

Směrnice německé Společnosti pro tropickou medicínu a mezinárodní zdravotnictví jsou uvedeny v následující tabulce.

## Terapie malárie dětí

### Při onemocnění z oblasti bez resistance plasmodií na chlorochin:

*Chlorochin*: v celkové dávce 25 mg/kg hmotnosti

1. orálně (nebo i.v.) 10 mg báze chlorochinu/ kg
2. orálně (nebo i.v.) 5 mg báze chlorochinu/ kg po 6, 24 a 48 hodinách

### Nekomplikovaná *M. tropica* a *M. tertiana* z oblastí s resistencí na chlorochin:

*Meflochin*: v celkové dávce 25 mg/kg hmotnosti (při hmotnosti 5 – 45 kg)

1. orálně 15 mg/ kg hmotnosti
2. po 6 – 24 hodinách 10 mg/kg hmotnosti. Rozdělení do dvou dávek nesníží účinnost, ale může potlačit časté zvracení
3. při hmotnosti 46 – 60 kg: počáteční orální dávka 750 mg a po 6-8 hodinách další dávka v množství 500 mg
4. při hmotnosti nad 60 kg přidáme za další 6-8 hodin opět 250 mg nebo

*Atovaquon/Proguanilhydrochlorid* (v jedné tabletě 250 mg/ 100 mg)

1. při hmotnosti 11-20 kg dáme 1 tabletu denně
  2. při hmotnosti 21-30 kg dáme 2 tablety denně
  3. při hmotnosti 31-40 kg dáme 3 tablety denně
  4. při hmotnosti nad 40 kg dáme 4 tablety denně (dávka pro dospělé)
- Tablety se podávají najednou ve třech po sobě následujících dnech

### Komplikovaná *Malaria tropica*:

*Chinin*, příp. v kombinaci s *Clindamycinem* nebo s *Doxycyclinem*

1. Nárazová dávka 20 mg chininu/kg hmotnosti v 5-10 ml 5% glukózy/kg i.v. během 2-4 hodin.
2. 10 mg chininu/kg hmotnosti v 5-10 ml 5% glukózy/kg i.v. během 2-4 hodin

u dětí do 2 let věku každých 12 hodin  
u dvouletých a starších dětí každých 8 hodin

3. Je nezbytné monitorovat dítě pro riziko poruchy srdečního rytmu
4. Zavést orální podávání stejných dávek léků podle možnosti co nejdříve. Celková doba terapie má být 7 (příp. až 10) dnů.

N a v í c

5. Clindamycin 2x10 mg/kg hmotnosti i.v. nebo orálně,  
nebo u dětí mladších 8 let: Doxycyclin 3 mg/kg a den (max. 200 mg) i.v. či per os
- Oba preparáty účinkují spolehlivě ale poněkud pomalu, než aby stačily k monoterapii.

Koncentrace plasmodií by měla být kontrolována každých 12-24 hodin. Po jejím počátečním vzestupu mělo by dojít k výraznému poklesu (obvykle na méně než 10% výchozí koncentrace). Jinak je třeba pomýšlet na resistenci k podávaným lékům. Nejpozději do týdne vymizí při úspěšné terapii z krve všechna nepohlavní stádia plasmodií. V jedné studii bylo zjištěno, že antipyretikum Paracetamol u dětí nesnížil jejich horečku, ale prodloužil trvání parazitémie (jeho podávání se proto nedoporučuje).

Halofantrin (*Halfan*), licenzovaný v Německu k léčbě malárie, je pro nežádoucí kardiální účinky a slabou resorpci užíván jen výjimečně. Kombinace s chininem nebo s meflochinem (*Lariam*) je kontraindikována pro možné aditivní kardiotoxické působení. Kombinace sulfodoxinu s pyrimetaminem (*Fansidar*) se úspěšně užívá na celém světě, ale v Německu je pro možné poškození kostní dřene již zakázána.

Od roku 1990 byly do léčby malárie zavedeny semisyntetické deriváty artemisininu, který pod názvem Quinhaosu je již více než 2000 let užíván v Číně jako antipyretikum a obsahuje látku působící i na plasmodia. Připravené preparáty *Artemether*, *Arteether* a *Artesunate* se léčebně začaly užívat v jihovýchodní Asii a postupně i v Africe. V podobě supositorií jsou vhodné zvláště pro dětské pacienty. V Evropě však nebyly dosud licencovány. Vzhledem ke krátkému poločas rozpadu musí se podávat denně v několika dávkách po dobu pěti dnů.

Z dalších léků lze uvést ve Švýcarsku užívanou kombinaci *Artemetheru* s *Lufantrinem*, což je preparát obdobný Mefloquinu, Chininu a Halofantrinu, který má poločas rozpadu čtyři dny. Mimo *Riametu* je známější ještě *Primaquin*, doporučovaný k eliminaci hypnozoitů v játrech a tím k profylaxi *Malaria tertiana*.

### **Preexpoziční profylaxe**

Prevence malárie je založena na kombinaci preexpoziční profylaxe s chemoprofylaxí. Nejjistější preexpoziční profylaxí je vyhnout se malarickým oblastem již při plánování trasy nebo doby cesty.

Anofelové přenašečící plasmodia jsou komáři aktivní za soumraku a v noci, kdy sají krev. Ochranou je odpovídající oblečení za pobytu venku a sítě proti komárům v oknech a dveřích bytu. Ty musí zůstat i během dne, kdy komáři poletují a hledají nová místa k usazení. Postel má být chráněna moskytiérou tak, aby komáři nemohli pod ni vlétnout. K dostání jsou také moskytiéry impregnované insekticidy, zpravidla roztokem permethrinu, účinkujícího několik měsíců. K desinsekci obydlí se užívají různé spreje a tzv. Moskito-coils (protikomáří cívky), nebo elektricky ovládané odpařovače insekticidu. Nejčastěji se jako insekticidy užívají v dostatečné koncentraci spolehlivě působící syntetické pyretroidy. Nízké koncentrace spíše zvyšují agresivitu komárů. Při inhalaci je jejich toxicita pro lidi malá a během 1-2 dnů jsou z těla vyloučeny. Smrtelná otrava může nastat až po i.v. nebo orální aplikaci preparátu.

Nejvíce je rozšířeno užívání levných a snadno ovladatelných Moskito-coils, které však v závislosti na výrobci produkují i nežádoucí vedlejší látky (fenol, kresol, těžké kovy). Jejich soustavné užívání významně zvyšuje riziko vzniku astmatu u kojenců a malých dětí, srovnatelné s přítomností kuřáka v domácnosti.

Nevýhodou sprejů je nemožnost udržet po delší dobu vysokou koncentraci insekticidu, u elektrických odpařovačů insekticidu zpravidla chybí to nejdůležitější – elektřina.

Další možnost profylaxe představují repelenty, obsahující zpravidla diethyltoluamid (DEET), nebo přírodní olej. Existuje malé riziko vstřebávání těchto látek kůží, zejména u jejich alkoholových roztoků. Proto se dnes zkouší jiné nosné látky, méně se vstřebávající a s nižší toxicitou.

### **Chemoprofylaxe**

Podle SZO lze endemické oblasti malárie zařadit do zón A, B a C.

- A. V této zóně buď úplně chybí *Plasmodium falciparum*, nebo jsou přítomny jen chlorochinsensitivní kmeny. Riziko nákazy je malé. Vyjma několik lokalit v jižní a jihovýchodní Asii jsou kmeny *Pl.vivax*, *Pl.ovale* a *Pl.malariae* považovány za citlivé k chlorochinu. K profylaxi je doporučen chlorochin, k nouzové léčbě také.
- B. Sem patří oblasti s ojedinělým výskytem chlorochinresistentních kmenů *Pl. falciparum*. K profylaxi, nebo při krátkce trvajícím pobytu, se doporučuje kombinace proguanilu s chlorochinem. K nouzové terapii lze užít mefloquin, nebo kombinaci atovaquonu s proguanilem.

- C. V této zóně jsou oblasti s výskytem řady chlorochinresistentních kmenů, ba dokonce i multiresistentních kmenů vůči několika antimalarikům. Doporučuje se profylaxe mefloquinem, nebo výše uvedenými kombinacemi antimalarik, někdy i doxycylinem.

Nežádoucí reakcí po mefloquinu, vzácně po chlorochinu, je možné zesílení sklonu ke křečím. U epileptiků je proto podávání mefloquinu kontraindikováno. Při dostatečné protikřečové profylaxi může být chlorochin podáván. Velmi nadějným novým antimalarikem je Tafenoquin, analog primaquinu. Je vhodný v kombinaci s příslušným profylaktickým antimalarikem, neboť likviduje také formy plasmodií v jaterní tkáni. Dlouhý poločas rozpadu umožňuje navození týdenní ochrany po třech dnech příjmu preparátu. Podobně jako před podáním primaquinu je však třeba nejprve vyloučit deficit glukoso-fosfát-dehydrogenázy, při němž by mohla vzniknout hemolýza ohrožující život pacienta.

### **Terapie v nouzi (Stand-by)**

Jde o samoléčbu při projevech malárie a nemožnosti vyhledat během 24 hodin lékařskou pomoc. V žádném případě však nenahrazuje diagnózu lékaře, zejména při suspektních potížích u dětí. U nich spočívá nouzová terapie v postupu uvedeném v tabulce při nekomplikované tropické malárii.

35 citací, kopie v archivu oddělení epidemiologie KHS Ostrava.

### **Poznámka překladatele**

Každé půlminuty umírá ve světě jedno dítě na malárii. Po tuberkulóze je malárie druhou nejzávažnější infekcí lidí. V boji proti malárii je nejdůležitější vývoj účinné vakcíny. Každým rokem je potřeba vakcíny naléhavější. Rychlá mutace genomu plasmodií vede k brzkému vzniku resistance na podávaná antimalarika. Bohužel naděje na vakcínu není velká. Nepodařilo se dosud připravit dlouhodobě účinnou vakcínu proti tak složitému parazitu, jakým je plasmodium. Výzkum se proto zaměřil na boj s anofely.

Van Dorenová popsala probíhající a připravované imunologické metody takového boje (The Sciences, Vol.40, 2000, č.5, s. 10-11). Cílem jedné práce je vypěstovat pomocí genetického inženýrství komára resistantního vůči plasmodiím. Až dosud ale nebylo dosaženo výraznějšího pokroku. Kolektivu z Královské koleje věd, technologie a medicíny v Londýně se však podařilo najít způsob, jak do DNA genomu komára vnést (pomocí transpozony) cizí gen (od mušky octomilky): 885 embryím moskytů injikovali gen pro tvorbu fluoreskující zeleně. Dospělí komáři pak svítili jako světlušky. Pokračováním této studie bude pokus zavést geny exprimující specifické antimalarické protilátky do těch částí komárů, v nichž se plasmodia vyvíjí a přežívají (slinné žlázy, střevo). Pokud se to podaří, mohly by vzniknout kmeny moskytů zcela imunních proti infekci plasmodiemi. Potíž je v tom, že laboratorně namnožené kmeny komárů se nemusí v přírodě udržet. K její překonání byl navržen další rafinovaný postup, zcela odpovídající dnešní sexuální revoluci (u komárů). Geny pro antimalarické protilátky by byly injikovány bakteriím, které infikují reprodukční orgány komárů. V přírodě dojde k tomu, že neinfikovaní komáři po spáření s komáři infikovanými těmito bakteriemi, nebudou schopni předávat své geny potomkům. Teoreticky by tak měla zakrátko převládnout populace komárů s touto bakteriální infekcí. Vyřešení jednoho problému však má obvykle za následek objevení se jiného: jaké ekologické důsledky bude mít trvalé či dlouhodobé vymizení komářích populací? Vždyť komáři sice potřebují krev řady živočichů, člověka nevyjímaje, ale sami jsou také důležitou součástí potravy mnoha živočichů (vyjma lidí !)