

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

# **Doporučená očkování dospělé populace v České republice**

**Bakalářská práce**

**Petra Nová, DiS.**

**Vedoucí bakalářské práce: PharmDr. Jana Rathouská, Ph.D.**

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala paní PharmDr. Janě Rathouské, Ph.D. za odborné vedení, spolupráci, ochotu, čas, cenné rady a v neposlední řadě za velikou trpělivost, kterou mi poskytla k vypracování mé bakalářské práce.

„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 využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 2017

Petra Nová, DiS.

# OBSAH

1. ABSTRAKT .....	8
2. ABSTRACT .....	9
3. ÚVOD .....	10
4. ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE – CÍL PRÁCE .....	11
5. TEORETICKÁ ČÁST .....	12
5.1 Typy vakcín .....	12
5.1.1 Živé oslabené (atenuované) vakcíny .....	12
5.1.2 Usmrcené (inaktivované) vakcíny .....	12
5.1.3 Toxoidy .....	12
5.1.4 Subjednotkové vakcíny.....	12
5.1.5 Rekombinantní vakcíny .....	13
5.1.6 Autovakcíny.....	13
5.1.7 Adjuvanta .....	13
5.2 Druhy vakcín.....	13
5.3 Legislativa .....	13
5.4 Chřipka .....	15
5.4.1 Etiologie.....	15
5.4.2 Epidemiologie.....	15
5.4.3 Klinický obraz.....	16
5.4.4 Vakcinace.....	16
5.4.4.1 Vývoj vakcín.....	17
5.4.4.2 Dostupné očkovací látky v ČR a očkovací schémata .....	18
5.4.4.3 Výhody a nevýhody očkování proti chřipce .....	19
5.5 Papilomavirové infekce .....	20
5.5.1 Etiologie.....	20
5.5.2 Epidemiologie a klinický obraz .....	20
5.5.3 Vakcinace.....	22
5.5.3.1 Vývoj vakcín.....	22

5.5.3.2	Očkovací schémata dostupných vakcín.....	23
5.5.3.3	Výhody a nevýhody očkování proti lidskému papilomaviru .....	24
5.6	Hepatitida typu A .....	25
5.6.1	Etiologie.....	25
5.6.2	Epidemiologie.....	25
5.6.3	Klinický obraz.....	26
5.6.4	Vakcinace.....	27
5.6.4.1	Vývoj vakcín.....	27
5.6.4.2	Dostupné očkovací látky v ČR.....	28
5.6.4.3	Výhody a nevýhody očkování proti virové hepatitidě A .....	29
5.7	Klíšťová encefalitida .....	31
5.7.1	Etiologie.....	31
5.7.2	Přenos a výskyt klíšťové encefalidity na našem území .....	31
5.7.3	Klinický obraz.....	32
5.7.4	Vakcinace.....	33
5.7.4.1	Vývoj vakcín.....	33
5.7.4.2	Dostupné očkovací látky .....	33
5.7.4.3	Výhody a nevýhody očkování proti klíšťové encefalitidě.....	35
5.8	Meningokokové nákazy.....	36
5.8.1	Etiologie.....	36
5.8.2	Epidemiologie.....	36
5.8.3	Klinický obraz.....	37
5.8.4	Vakcinace.....	37
5.8.4.1	Vývoj vakcín.....	37
5.8.4.2	Dostupné očkovací látky proti meningokokovým nákazám.....	38
5.8.4.3	Výhody a nevýhody očkování proti meningokokovým nákazám .....	39
5.9	Plané neštovice .....	40
5.9.1	Etiologie.....	40
5.9.2	Epidemiologie.....	40
5.9.3	Klinický obraz.....	41
5.9.4	Vakcinace.....	42
5.9.4.1	Vývoj vakcín.....	42
5.9.4.2	Dostupné očkovací látky proti planým neštovicím .....	42
5.9.4.3	Výhody a nevýhody očkování proti planým neštovicím.....	43

5.9.5	Pásový opar (herpes zoster).....	43
5.9.5.1	Vývoj vakcíny.....	44
5.10	Vzteklina (rabies).....	45
5.10.1	Etiologie.....	45
5.10.2	Epidemiologie.....	45
5.10.3	Klinický obraz.....	46
5.10.4	Vakcinace.....	46
5.10.4.1	Dostupné očkovací látky proti vzteklině v ČR.....	47
5.10.4.2	Výhody a nevýhody očkování proti vzteklině.....	47
5.11	Pneumokokové nákazy.....	48
5.11.1	Etiologie.....	48
5.11.2	Epidemiologie.....	48
5.11.3	Klinický obraz.....	48
5.11.4	Vakcinace.....	49
5.11.4.1	Dostupné očkovací látky a očkovací schémata .....	49
5.11.4.2	Výhody a nevýhody očkovacích látek proti pneumokokům .....	50
5.12	Černý kašel (pertuse).....	52
5.12.1	Etiologie.....	52
5.12.2	Klinický obraz.....	52
5.12.3	Vakcinace.....	52
5.12.3.1	Dostupné očkovací látky a očkovací schémata .....	53
6.	PRAKTICKÁ ČÁST.....	54
6.1	Statistický přehled výdeje jednotlivých očkovacích vakcín z databáze lékáren v Jičíně .....	54
6.2	Zpracování dat.....	54
6.3	Výsledky.....	55
6.3.1	Výdej očkovacích látek proti chřipce.....	55
6.3.2	Výdej očkovacích látek proti klíšťové encefalitidě .....	57
6.3.3	Výdej očkovacích látek proti virové hepatitidě A.....	60
7.	DISKUSE .....	62
8.	ZÁVĚR .....	65
9.	POUŽITÉ ZKRATKY.....	66

10. SEZNAM TABULEK .....	67
11. SEZNAM GRAFŮ.....	68
12. SEZNAM OBRÁZKŮ .....	68
13. POUŽITÁ LITERATURA.....	69

# 1. ABSTRAKT

Autor: Petra Nová, DiS.

Název: Doporučená očkování dospělé populace v České republice

Bakalářská práce

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Studijní obor: Zdravotní laborant

Cíl práce:

Cílem práce je poukázat na možnosti doporučených očkovacích látek u dospělé populace a zaměřit se na aktuálně dostupné vakcíny na českém trhu. Dílčím cílem práce je popsat význam očkování jako takového a částečně zpochybnit názory o jeho zbytečnosti. V závěru je práce věnována zpracování dat a zhodnocení výdeje očkovacích látek ve dvou vybraných lékárnách.

Metody:

Statistické vyhodnocení výdeje očkovacích látek ve dvou soukromých lékárnách v Jičíně v letech 2014 - 2016. Hodnocení zahrnuje typy vydávaných vakcín, pohlaví a věkové kategorie, kterými jsou jednotlivé očkovací látky určeny.

Výsledky:

Mezi vydávanými vakcínami v lékárnách byly převážně očkovací látky proti chřipce, klíšťové encefalitidě a virové hepatitidě A. Nejčastěji předepisovanými vakcínami byly očkovací látky proti chřipce. V roce 2015 od září do prosince byl zaznamenán největší počet těchto vydaných očkovacích látek. Naopak v roce 2016 byl zájem o tuto vakcinaci nejmenší. Nejvíce zastoupenou věkovou kategorií byly osoby mezi 45 až 60 lety. O něco méně výdejů očkovacích látek bylo zaznamenáno u klíšťové encefalidity, kdy převážný počet těchto vakcín byl vydán v roce 2014. Zastoupení věkových skupin zde bylo rovnocenné. Posledními vydávanými vakcínami v lékárnách byly očkovací látky proti hepatitidě A, kterých se vydalo ze všech vakcín nejméně. Nejběžněji zde byla zastoupená věková kategorie do 30 let.

Závěry:

Očkování je nejdůležitější prevencí v boji proti infekčním onemocněním a jeho přínos výrazně převyšuje nad jeho rizikem. Díky vývoji nových metod se v budoucnu budeme moci setkat například i s vakcínami proti karcinomu plic či rakovině prsu. Proočkovanosť dospělé populace v ČR nedosahuje příliš vysokých hodnot oproti jiným evropským zemím. Ze statistických hodnot výdeje očkovacích látek vyplývá, že doporučená očkování jsou aplikována spíše u střední věkové kategorie, než u rizikových osob nad 60 let, u kterých by se to více předpokládalo. Hodnocení v rámci praktické části této práce ukazuje, že počet vydávaných vakcín v lékárnách je nízký. Řada vakcín je dostupná přímo v ordinacích lékařů.

Klíčová slova: doporučená očkování, infekční nemoci, proočkovanosť



## 2. ABSTRACT

Author: Petra Nová, DiS.

Title: The recommended vaccination of the adult population in the Czech Republic

Bachelor thesis

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Field of study: Medical Laboratory Technician

### Background:

The aim is to refer the possibilities of recommended vaccines for adults and focus on the currently available vaccines on the Czech market. The partial aim of the work is to describe the importance of vaccination as such and partly to disprove the opinions of its uselessness. At the end, the work deals with data processing and evaluation of vaccines dispensing in two selected pharmacies.

### Methods:

Statistical evaluation of vaccines dispensing in two private pharmacies in Jicin in 2014 - 2016. Evaluation includes the types of dispensed vaccines, gender and the age categories for which the individual vaccines are determined.

### Results:

Concerning the dispensed vaccines, there were mainly vaccines against influenza, tick-borne encephalitis and viral hepatitis A. The most commonly prescribed vaccines were against the flu. In 2015, September-December period was recorded the largest number of these dispensed vaccines. Conversely, in 2016 there was the lowest interest in this vaccination. Persons between 45 - 60 years were the most represented age category for the flu vaccination. A little less dispensing of vaccines was observed in tick-borne encephalitis, when most of these vaccines were dispensed in 2014. Age categories for these vaccines dispensed were equivalent. Vaccines against hepatitis A were last, but least frequently dispensed vaccines in pharmacies. This vaccination represented most commonly the age category of 30 years.

### Conclusions:

Vaccination is the most important prevention in the fight against infectious diseases and its benefit significantly exceeds over the possible risks. Due to the development of new methods, we will be able to meet, for example with lung or breast cancer vaccines. Vaccination coverage of the adult population in the Czech Republic does not reach high values compared to other European countries. From the statistical values of dispensing, data suggest that the recommended vaccinations are applied more often in the middle ages, not in high-risk people over 60 years, which would be more expected. Evaluation of the experimental part of this thesis shows, that the number of dispensed vaccines in pharmacies is low. Many vaccines are available directly at doctors' surgeries.

Keywords: recommended vaccinations, infectious diseases, immunization coverage

### 3. ÚVOD

Očkování neboli vakcinace je nezbytnou součástí našeho života a patří mezi nejúčinnější možnosti v boji proti infekčním onemocněním. Dnešní obraz očkování, jak ho známe, byl zahájen v 18. století anglickým lékařem Edwardem Jennerem, který v roce 1776 vyvinul očkovací látku proti variole tím, že nechal nakazit malého chlapce kravskými neštovicemi a následně virem pravých neštovic. Po zavedení celoplošného očkování, které bylo u nás zahájeno v roce 1919, došlo k obrovskému poklesu počtu úmrtí a snížení výskytu určitých onemocnění, jako spalniček, černého kašle, tuberkulózy, záškrtu, příušnic, zarděnek, tetanu a dalších. Plošné očkování se podílelo také na eradikaci pravých neštovic a dětské přenosné obrny, která byla poprvé plošně očkována v Československu v roce 1960 [1].

Účinnost očkování vysoce převyšuje počet nakažených a úmrtí ve srovnání s roky před zahájením očkování, a také počty nežádoucích účinků vzniklých po povinné vakcinaci [1]. „Očkování každoročně zachrání až 3 miliony lidských životů a u desítek milionů dalších pomůže předjet komplikacím, trvalým následkům a chronickým zdravotním problémům [2].“

Česká republika patří mezi země s vysokou proočkovanosť, i když v posledních desetiletích se stále více objevují odpůrci, kteří zpochybňují význam a důležitost vakcinace. Kromě povinného očkování, kterému se věnuje zákon o ochraně veřejného zdraví a vyhláška o očkování proti infekčním nemocem, jsou k dispozici také doporučená očkování, jež jsou popsána v této práci a mezi která spadají očkování proti chřipce, meningokokové nákaze, virové hepatitidě typu A, klíšťové encefalitidě, papilomavirové infekci, planým neštovicím, pásovému oparu, vzteklině a pneumokokové nákaze. Tato očkování jsou převážně doporučována osobám, které se nacházejí či pracují v rizikových oblastech, jsou náchylnější k dané infekci, jsou chronicky nemocné a ohrožené průběhem onemocnění, nebo se vyskytují v epidemických oblastech. Výskyt infekčních onemocnění a pravděpodobnost úmrtí je u dospělé populace několikanásobně větší než u dětí, jelikož většina osob není proti těmto infekcím dostatečně chráněna [3, 4].

Kromě charakteristiky vybraného infekčního onemocnění se bakalářská práce zabývá typy očkovacích látek, jejich dávkováním, způsobem aplikace, aktuální dostupností na českém trhu, úhradou zdravotních pojišťoven a v neposlední řadě výhodami či nevýhodami očkování proti danému onemocnění.

Praktická část práce je pak věnována statistickému zpracování dat, která se týkají výdeje očkovacích látek v lékárnách.

## **4. ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE – CÍL PRÁCE**

Cílem této bakalářské práce je poukázat na důležitost očkování a zaměřit se hlavně na očkování věkové kategorie dospělých, u kterých je očkování většinou opomíjeno. Cílem je také edukovat a nastítnit dospělé populaci možnosti jejich výběru mezi jednotlivými variantami vakcinací, typy očkovacích látek, očkovací schémata a úhrady zdravotních pojišťoven. Snahou práce je zmítnit se a vyvrátit stále více diskutované názory o nebezpečnosti a zbytečnosti očkování, které pak vedou a jsou příčinou znovu se objevujících, téměř vymýcených nemocí.

Součástí práce je v závěru i statistické vyhodnocení výdeje očkovacích látek ve dvou vybraných lékárnách v Jičíně, s cílem zjistit, které vakcíny jsou nejvíce předepisovány, v jakých měsících jsou převážně vydávány a pro jaké věkové kategorie jsou určeny.

## 5. TEORETICKÁ ČÁST

### 5.1 Typy vakcín

Vakcíny, označované také jako očkovací látky, se používají pro aktivní imunizaci lidí nebo zvířat. Obsahují antigeny patogenních mikroorganismů, které po aplikaci do organismu vyvolají protilátkovou odpověď. Podle původu a zpracování antigenu se očkovací látky dělí na několik typů [5, 6].

#### 5.1.1 Živé oslabené (atenuované) vakcíny

Atenuované vakcíny obsahují celý oslabený bakteriální nebo celý oslabený virový antigen, který ztratil svoji patogenitu, ale zachoval si schopnost vyvolat imunitní odpověď tvorbou protilátek. Po replikaci atenuovaného původce v těle očkovaného jedince dochází k vývoji infekce bez klinických projevů, a tím i k navození dlouhodobé, případně celoživotní, imunity. Nevýhodou naopak může být přeměna nepatogenní formy ve formu patogenní [5, 6].

#### 5.1.2 Usmrcené (inaktivované) vakcíny

Inaktivované vakcíny obsahují usmrcené bakterie nebo viry, které byly zbaveny schopnosti replikace v hostiteli. Na svém povrchu obsahují nepoškozené povrchové antigeny a epitopy pro navázání protilátek. Schopnost navození imunitní odpovědi inaktivovaných vakcín je určena množstvím daného antigenu, počtem dávek a časovými intervaly mezi dávkami. Odpověď organismu na usmrcenou vakcínu je mnohem nižší než u živé vakcíny, a proto je nutné aplikovat 3 až 4 dávky vakcíny. Inaktivované vakcíny jsou bezpečné a dobře navozují humorální imunitní odpověď [6].

#### 5.1.3 Toxoidy

Dříve nazývány anatoxiny, jsou bakteriální toxiny, které byly chemickou cestou zbaveny své toxicity. I přesto si zachovávají imunizační schopnost a navozují tvorbu specifických protilátek. Pro zvýšení imunogenity se váží na minerální nosič, nebo se jako nosič používají v konjugovaných vakcínách [6].

#### 5.1.4 Subjednotkové vakcíny

Subjednotkové vakcíny obsahují pouze složku z patogenu vyvolávající imunitní odpověď. Tyto vakcíny jsou připravovány rozložením, rozštěpením či purifikací virionů a díky odstranění zbytečných složek mikroorganismu se sníží i množství vedlejších účinků. Imunogenita

subjednotkových vakcín je dána množstvím aplikovaného antigenu a díky rychlé době eliminace se mohou nanášet na minerální nosič [5, 6].

### **5.1.5 Rekombinantní vakcíny**

Rekombinantní vakcíny se připravují rekombinantní technologií molekulární biologie. Dochází k vložení příslušného genu kódujícího určitý antigen do genomu mikroorganismu např. genom pivních kvasnic nebo *Escherichia coli*. Vzniklý antigen se používá jako rekombinantní vakcína [5, 6].

### **5.1.6 Autovakcíny**

Autovakcíny se připravují z bakterií, které pocházejí z infikovaného ložiska nebo orgánu pacienta. Po kultivaci a usmrcení se podávají zpět do těla pacienta, kde zvyšují imunitu chronicky nemocných [5].

### **5.1.7 Adjuvanta**

Adjuvanta se neřadí mezi další typ vakcíny v pravém slova smyslu. Jedná se o důležité složky očkovacích látek, které zvyšují imunitní odpověď po podání vakcíny do organismu. Adjuvantní prostředky tím umožňují použití menšího množství drahého antigenu. Mechanismus účinku spočívá v aktivaci dendritických buněk, které umožňují prezentovat na svém povrchu antigen, nebo tyto látky zvyšují imunogenitu vakcíny tím, že prodlužují uvolňování antigenu. Patří sem sloučeniny hliníku, olejové emulze, lipopolysacharidy, peptidy a liposomy [6].

## **5.2 Druhy vakcín**

Podle kvality a kvantity antigenu se očkovací látky rozdělují na několik druhů. Monovalentní očkovací látky působí proti jednomu původci, naopak polyvalentní látky jsou účinné proti více původcům stejného druhu. Například bivalentní vakcíny působí proti dvěma původcům stejného druhu a trivalentní vakcína proti třem. Kombinované očkovací látky, na rozdíl od polyvalentních, obsahují dva a více antigenů působících proti dvěma nebo více různým infekčním původcům. Výhodami kombinovaných vakcín je, kromě ochrany proti několika původcům najednou, také veliká úspora času a financí, snížení počtu aplikací a jednodušší dodržování schémat očkování [6].

## **5.3 Legislativa**

Očkování je nejvýznamnější a nejúčinnější prostředek v boji a prevenci proti infekčním onemocněním. Cílem je zajistit vysokou proočkovanost a kolektivní imunitu převážně u dětí, které jsou nejvíce náchylné na infekční onemocnění. Pravidelná očkování v České republice pomohla eliminovat řadu infekcí, např. vymizel výskyt dětské obrny, tetanu u dětí, spalniček, záškrtu, snížil se výskyt dávného kašle, příušnic, zarděnek a tuberkulózy. Dále se podařilo eradikovat pravé neštovice, které se začaly očkovat jako první v roce 1821 a v roce 1980 byla vakcinace ukončena.

Právní předpisy související s očkováním v České republice jsou podloženy zákonem č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů a vyhláškou MZ ČR č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, která byla několikrát drobně upravena, naposledy vyhláškou č. 40/2016 Sb., o očkování proti infekčním nemocem [6, 7].

V roce 2010 vznikl poradní orgán Ministerstva zdravotnictví pod názvem Národní imunizační komise (NIKO), která se zaměřila na identifikaci infekčních onemocnění a jejich ovlivnění pomocí zavedení pravidelného, zvláštního či mimořádného očkování. Komise se skládá jak ze zástupců Ministerstva zdravotnictví, tak zástupců vakcinologické a pediatrické společnosti, společnosti infekčního lékařství, praktických dětských lékařů a řady dalších [8].

Podle vyhlášky č. 537/2006 Sb. o očkování proti infekčním nemocem ve znění pozdějších předpisů se očkování člení do několika kategorií:

a) na pravidelné (povinné) očkování proti \*tuberkulóze, záškrtu, tetanu, dávivému kašli, invazivnímu onemocnění vyvolané původcem *Haemophilus influenzae b*, dětské přenosné obrně, spalničkám, zarděnkám, příušnicím, \*pneumokokovým nákazám a proti virové hepatitidě B

\*Očkování proti tuberkulóze vyplývá z přílohy č. 3 dané vyhlášky a je indikováno například u dětí, kde jeden nebo oba z rodičů mají nebo měli aktivní formu tuberkulózy nebo pokud přišli do kontaktu s nemocným s tuberkulózou. Očkování dětí proti pneumokokovým nákazám se řídí přílohou č. 1 dané vyhlášky a stanovuje indikace u primárního defektu imunity, onkologického onemocnění, transplantace orgánů a kmenových buněk, recidivujících otitid, chronických plicních onemocnění a dalších. U dospělých se očkování proti pneumokokům provede např. u osob umístěných v domovech pro seniory či v léčebnách pro dlouhodobě nemocné.

b) zvláštní očkování proti virové hepatitidě A, virové hepatitidě B a proti vzteklině u osob, které pracují ve zdravotnických zařízeních a v laboratořích s virulentními kmeny vztekliny

c) mimořádné očkování u fyzických osob k prevenci infekcí v mimořádných situacích, které jsou vyhlášeny hlavním nebo krajským hygienikem

d) očkování proti tetanu a vzteklině při úrazech, poraněních, nehojících se ranách a před některými léčebnými výkony

e) očkování, provedené na žádost fyzické osoby, která si přeje být chráněna proti infekcím, proti kterým je k dispozici očkovací látka [5, 9, 10]

Očkování proti vybraným infekčním nemocem je v České republice povinné. Pokud dítě není podle platné vyhlášky očkováno, nemůže být přijato do předškolních zařízení a může dojít k uložení pokuty podle přestupkového zákona. ČR patří mezi země s velkou proočkovanosť a díky tomu se daří desítky let eliminovat řadu infekčních nemocí. Pokud dojde ke snížení kolektivní imunity, může hrozit výskyt epidemii onemocnění, která jsou dnes vzácná či vymýcená. Příkladem může být Německo, kde v roce 2009 proběhla epidemie spalniček a onemocnělo 1200 dětí [11, 12].

## 5.4 Chřipka

Chřipka je akutní, vysoce nakažlivé virové onemocnění, které ročně nakazí 10 až 15 % celosvětové populace každé věkové kategorie. Postihuje převážně dýchací cesty a je velmi často laickou veřejností podceňována a zaměňována za nachlazení, které nemá tak těžký průběh. Chřipka je příčinou nejen každoročních epidemií, ale také závažných pandemií, které se vyskytují přibližně po 10 až 40 letech a postihují 40 až 50 % světové populace. Způsobuje úmrtí tisíců osob v rozvojových i vyspělých zemích. Nejvíce vnímavou skupinou lidí jsou děti do dvou let, chronicky nemocní, těhotné ženy a osoby starší 60 let. Sezóna chřipky se každoročně objevuje v zimních měsících od listopadu do března [13, 14, 15].

### 5.4.1 Etiologie

Původcem chřipky jsou chřipkové viry, známé v typech A, B, C, které patří do čeledi *Orthomyxoviridae*. Chřipkový virus obsahuje jednovláknovou RNA uspořádanou do osmi volných segmentů. Obal viru je tvořen lipidovou membránou, ve které jsou zakotveny glykoproteinové antigeny hemaglutinin (H) a neuraminidáza (N), které jsou příčinou patogenity. Povrchový antigen H zodpovídá za uchycení daného viru na receptoru vnímavé buňky. Funkcí antigenu a zároveň také enzymu N je uvolnění hotové virové partikule z povrchu hostitelské buňky a průnik viru hlenovou vrstvou na sliznici k dalším buňkám. Povrchové antigeny jsou důležité pro správnou identifikaci a diagnostiku chřipkových virů. V současné době u typu A je známo 16 hemaglutininů a 9 neuraminidáz, zatímco typ C nemá žádný povrchový antigen N [6, 14, 16].

Díky antigenním změnám, kterých jsou chřipkové viry schopny, dochází k obrovské variabilitě povrchových antigenů a k častému opakování chřipkových epidemií, nebo ke vzniku pandemií. Jednou z těchto změn je antigenní drift, neboli posun v rámci téhož subtypu, který představuje menší změny ve vlastnostech viru. Vyskytuje se u všech třech typů a způsobuje každoroční chřipkové epidemie. Druhou vážnější změnou, kdy dochází k záměně jednoho nebo obou povrchových antigenů, je antigenní shift, neboli zlom. Antigenní shift se týká chřipkového viru typu A a vede k vzniku nového subtypu, se kterým se populace do té doby nesetkala. Dochází k vývoji pandemií v intervalech 10 až 40 let [6, 14, 15, 16].

### 5.4.2 Epidemiologie

Zdrojem nákazy je nemocný člověk, který se stává infekčním na konci inkubační doby, která trvá krátce - 12 až 48 hodin. Vylučování viru může být až po dobu deseti dnů. Množí se během 4 hodin v epitelových buňkách dýchacích cest a zralé viry pak napadají další vnímavé buňky. K přenosu dochází pomocí kapének vylučovaných kašlem a zachycených na sliznicích dalších osob. K přenosu může také dojít nepřímou cestou přes předměty kontaminované sekrety nemocných [6, 14].

Různé kombinace povrchových antigenů byly objeveny u migrujících vodních ptáků, převážně kachen, které představují zvířecí rezervoár pro chřipkový virus typu A. Virus se pomnoží v jejich

trávicím traktu a pomocí trusu se šíří k hostiteli. Přirození hostitelé viru typu A jsou pak lidé, prasata, drůbež a koně. Lidé mají receptory pro antigeny H 1, H 2, H 3 a N 1 a 2. Lidské infekce jsou způsobeny subtypy H1N1, H2N2 a H3N2. U drůbeže je zastoupeno všech 16 povrchových antigenů H a 9 antigenů N, ve výjimečných případech, jako je trvalý styk s infikovanou drůbeží, může dojít k infekci člověka ptačími viry. U nemocného člověka pak ale nedochází k šíření na další osoby. Virus chřipky B se objevuje jen v lidské populaci a způsobuje epidemie menšího rozsahu, převážně u dětí a mladistvých. Typ C je epidemiologicky ze všech tří chřipkových virů nejméně závažný, způsobuje jen zřídka infekce dýchacího traktu [6, 14, 16].

### 5.4.3 Klinický obraz

Průběh chřipky může být lehký, ale i život ohrožující. Projevuje se rychlým, náhlým začátkem s horečkou, zimnicí, bolestí svalů, kloubů a hlavy. Po pár hodinách se objevuje suchý dráždivý kašel, pálení v krku, nechutenství a únava. Sliznice v nosu je zduřelá, ale bez vodnaté sekrece. Objevují se zarudlé tváře a překrvené spojivky. Vysoké horečky mezi 38 – 40 °C přetrvávají obvykle 3 dny, pak postupně klesají. Nejdéle zůstává kašel, který se může projevit bolestí až pálením za hrudní kostí. Při nekomplikovaném průběhu chřipka odezní do 5 až 7 dnů.

Nebezpečnost chřipky je dána vznikem komplikací. Primární komplikace bývají vyvolány virem chřipky, zhoršují celkový stav nemocného a vznikají krátce po začátku onemocnění. Mezi tyto komplikace patří primární chřipková pneumonie, vyskytující se převážně u osob mladšího a středního věku a spíše v období pandemií. V každoročních epidemiích se vyskytuje zřídka. Další primární komplikace jsou myokarditida, perikarditida, myositida, encefalitida a meningitida. Sekundární komplikace jsou vyvolány přidruženou bakteriální infekcí, která vzniká díky destrukci epitelu v dýchacích cestách. Mikroby tak mají snadnější cestu k proniknutí do dolních cest dýchacích, kde mohou vyvolat bakteriální pneumonii. Tato pneumonie většinou vzniká při ústupu chřipkových příznaků u starších osob, pacientů s onemocněním plic nebo srdce [14, 15, 17].

### 5.4.4 Vakcinace

Do roku 2010 bylo ve vyhlášce proti infekčním nemocem zařazené očkování proti chřipce u osob pracujících na pracovištích s vyšším rizikem vzniku infekčních chorob. Mezi tyto pracoviště patří LDN, domy s pečovatelskou službou, domovy pro seniory a domovy pro osoby se zdravotním postižením. Pravidelná očkování se týkala také osob chronicky nemocných se selháním srdce, ledvin, cév, pacientů s diabetem či osob umístěných např. v domovech pro seniory. Od listopadu 2010 a nabytím nové vyhlášky č. 299/2010 Sb. bylo zvláštní a pravidelné očkování proti chřipce vyškrtáno [18].

Podle zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění je v současné době hrazeno veřejnou zdravotní pojišťovnou očkování proti chřipce nejméně ekonomicky náročnou vakcínou, a to u pojištěnců nad 65 let, u osob po splenektomii, transplantaci krevetvorných buněk, u osob s chronickým onemocněním srdce, cév, dýchacích cest nebo ledvin. Hrazená vakcína se týká také osob umístěných ve zdravotnických zařízeních (LDN, domovy pro seniory, domovy pro osoby se zdravotním postižením nebo domovy se zvláštním režimem) [117].



Očkování proti chřipce je vhodné i pro těhotné ženy v kterékoliv fázi těhotenství, pro zdravotnický personál a sociální pracovníky. Dále osoby, které žijí nebo jsou v kontaktu s rizikovými skupinami lidí [19].

Očkování, spolu se správnou životosprávou, hygienou, otužováním a dostatkem spánku, patří k nejdůležitějším preventivním opatřením před nákazou chřipkovými viry. Imunita po očkování není dlouhodobá kvůli možné mutaci viru. Proto se doporučuje každoroční přeočkování. Účinnost vakcíny závisí na antigenní podobnosti kmene viru se současnými cirkulujícími viry. Ochrany po očkování je dosaženo během 2 - 3 týdnů a trvá od 6 do 12 měsíců. Díky malým driftovým změnám nedojde k stoprocentnímu zabránění onemocnění, ale výrazně se sníží komplikace a počet úmrtí. Česká republika patří v Evropě mezi země s nejnižší proočkovaností proti chřipce. Proočkovanost v ČR se pohybuje kolem 5 %, v ostatních zemích jako Itálie, Německo, Velká Británie dosahuje proočkovanost 20 % a v USA až 46 % [17, 20, 21,22].

Každý rok v únoru Světová zdravotnická organizace (WHO) vydává doporučení k výrobě vakcinačních chřipkových kmenů pro následující sezónu. Doporučení vzniká na základě analýzy dat, které poskytují stovky laboratoří po celém světě. Nové vakcíny pro danou sezónu se na trhu objevují během září a nejvhodnější období pro očkování je říjen až listopad. Vakcíny se vyrábějí z čištěných kmenů chřipky, které byly pomnoženy v alantoidní tekutině kuřecích embryí a inaktivovány formalinem nebo beta-propionlaktonem. V současné době existuje několik trivalentních štěpených nebo subjednotkových vakcín obsahujících dva subtypy viru chřipky A (H1N1, H3N2) a jeden subtyp viru chřipky B. Štěpené, neboli splitové vakcíny se získávají z rozštípaných inaktivovaných virionů, u kterých byly odstraněny reaktivní lipidové složky obalu viru. Subjednotkové vakcíny obsahují pouze povrchové antigeny hemagglutinin a neuraminidázu [6, 23, 24].

#### **5.4.4.1 Vývoj vakcín**

Ke konci 30. let 20. století se v USA i dalších zemích objevily snahy o přípravu očkovací látky proti chřipce. První vakcíny obsahovaly celý inaktivovaný chřipkový virus. U nás se začaly připravovat v roce 1956. Největší zvrát nastal během asijské chřipky v letech 1957 - 1958, kdy se začaly používat očkovací látky s obsahem fragmentovaných virů. V 70. letech se pak začaly vyrábět subjednotkové vakcíny. Jak štěpené, tak i subjednotkové vakcíny jsou díky své selektivnosti antigenů méně toxické než dřívější celovirionové vakcíny. Oba typy vakcín mají přibližně stejnou schopnost indukovat tvorbu protilátek [22, 25, 26].

První registrovaná subjednotková vakcína v roce 1997 byla Inflexal V. Inflexal V obsahuje fosfolipidový dvouvrstvý měchýřek (viro-som), ve kterém jsou zakotveny antigeny H a N. Viro-som zesiluje prezentaci těchto antigenů buňkám imunitního systému. Další subjednotková vakcína je např. Fluad. Obsahuje vakcinační antigeny H a N a adjuvantní emulzi MF-59, ve které jsou povrchově aktivní látky (polyoxyethylen sorbit monoleát a trioleát) a metabolizovaný olejový skvalen. Aplikuje se u lidí starších 65 let, u kterých zvyšuje imunitní odpověď. V České republice není registrovaná [26].

Optaflu je inaktivovaná vakcína s povrchovými antigeny chřipkových virů, které byly připraveny pomnožením v Madin-Darbyho psích ledvinových buňkách. Chřipkový virus se lépe množí a roste

na savčích buňkách než na buňkách kuřecích, a tím dochází k lepší podobnosti s původním cirkulujícím kmenem [26].

IDflu 15 je štěpená inaktivovaná vakcína, připravená v oplodněných slepičích vejcích. Vakcína se aplikuje intradermálně do oblasti deltového svalu. Díky mikroinjekci se sníží lokální neurovaskulární poškození [26, 63].

Fluarix Tetra je štěpená inaktivovaná vakcína, připravená na embryonovaných slepičích vejcích, aplikovaná intramuskulárně [26, 64].

#### **5.4.4.2 Dostupné očkovací látky v ČR a očkovací schémata**

Mezi dostupné očkovací látky proti chřipce s aktuálním výskytem na českém trhu patří Vaxigrip a Influvac.

Vaxigrip je štěpená inaktivovaná vakcína, připravovaná v oplodněných slepičích vejcích. Obsahuje varianty kmenů A/California/7/2009 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) a variantu kmene B/Brisbane/60/2008. Vakcína se aplikuje dospělým a dětem od 6 měsíců věku. U dospělých je podávána jednorázová dávka 0,5 ml v podzimních měsících. Děti od 6 měsíců do 35 měsíců se očkují dvěma polovičními dávkami v intervalu 4 týdnů. Očkovací látka od 36 měsíců se aplikuje intramuskulárně nebo hluboko subkutánně do deltového svalu a u dětí do 35 měsíců do anterolaterální části stehna. Vakcína je podle zákona č. 48/1997 Sb. hrazena u určitých rizikových skupin. V těchto případech je maximální úhrada ze zdravotního pojištění 150 Kč. Orientační prodejní cena vakcíny se pohybuje kolem 170 Kč [65, 66].

Influvac je subjednotková inaktivovaná vakcína, která obsahuje povrchové antigeny kmenů A/California/7/2009 (H1N1), A/ Hong Kong/4801/2014 (H3N2) a B/ Brisbane/60/2008. Látka se podává dospělým a dětem od 6 měsíců. Dospělým se aplikuje jednorázová dávka 0,5 ml intramuskulárně nebo hluboko subkutánně. Děti od 6 měsíců jsou očkováni poloviční dávkou v intervalu 4 týdnů nebo jednorázovou dávkou 0,5 ml. Maximální úhrada ze zdravotního pojištění pro rizikové pacienty je 150 Kč a maximální prodejní cena této vakcíny je 154 Kč [67, 68].

Tabulka 1- Registrované očkovací látky proti chřipce v ČR v roce 2016

Název vakcíny, výrobce	Typ vakcíny	Aktuální dostupnost	Věková kategorie	Aplikace	Poznámka
<b>Influvac</b> Abbott Biologicals	inaktivovaná subjednotková	dostupná	dospělí a děti od 6 měsíců	intramuskulárně	
<b>Vaxigrip</b> Sanofi Pasteur	inaktivovaná, štěpená	dostupná	dospělí a děti od 6 měsíců	intramuskulárně	
<b>IDflu 15</b> Sanofi Pasteur	inaktivovaná štěpená	nedostupná	osoby ve věku 60 let a více	intradermálně	
<b>Optaflu</b> Novartis Vaccines	inaktivovaná subjednotková	nedostupná	dospělí od 18 let	intramuskulárně	Madin-Darby buněčná kultura
<b>Fluarix Tetra</b> GlaxoSmithKline Biologicals	inaktivovaná štěpená	nedostupná	dospělí a děti od 36 měsíců	intramuskulárně	Dva subtypy viru chřipky A a dva subtypy viru chřipky B
<b>Afluria</b> Seqirus GmbH	inaktivovaná štěpená	nedostupná	dospělí a děti od 5 let	intramuskulárně	
<b>Fluenz Tetra</b> MedImmune	živá atenuovaná	nedostupná	od 24 měsíců do 18 let	nosní sprej	Dva subtypy viru A a dva subtypy viru B

zdroj: [27, 63, 64, 65, 67, 69, 70] (převzato z textů a upraveno do tabulky)

Registrované prepandemické vakcíny obsahující antigeny H5N1 jsou např. Adjupanrix, Aflunov, Foclivia, Prepandrix a Vepacel.

#### 5.4.4.3 Výhody a nevýhody očkování proti chřipce

Očkování proti chřipce je jednou z nejdůležitějších forem v boji proti výskytu infekčního onemocnění. Vede k značnému snížení výskytu onemocnění, snížení návštěv u lékaře, snížení množství pracovních neschopností a v neposlední řadě snížení úmrtí, kdy v důsledku komplikací chřipky zemře každoročně v ČR asi 1500 lidí. V 70 až 90 % zabrání výskytu onemocnění u zdravých lidí a u starších lidí sníží množství hospitalizací a riziko úmrtí až v 80 %. Další výhodou je podávání jiných očkovacích látek současně s vakcínou proti chřipce, ty ale musí přijít do jiného místa [14, 17, 20]

Nevýhodou je každoroční přeočkování díky krátkodobé ochraně, která je způsobena driftovými změnami viru. Nelze úplně zabránit vzniku chřipkových pandemií, protože se neví, kdy se objeví, jaký subtyp ji způsobí, či jaká bude úmrtnost [24].

## 5.5 Papilomavirové infekce

Infekce způsobené lidským papilomavirem (HPV - human papilloma viruses) patří mezi nejčastější sexuálně přenosná onemocnění. Nejvíce napadají anogenitální oblast a hrtan. Způsobují jak benigní, tak i maligní onemocnění. Řada lidí se infikuje na začátku sexuálního života. Prevalence v tomto období se pohybuje mezi 14 až 40 % [28].

HPV způsobuje vysoce rizikový karcinom děložního hrdla, který patří k druhým nejčastějším zhoubným nádorům žen do 45 let. Necelých 85 % karcinomů děložního hrdla se objevuje v rozvojových zemích díky nedostatečným screeningovým testům, které pomáhají dopředu odhalit změny na genitálních sliznicích. Každoročně celosvětově na toto onemocnění umírá necelá polovina z 500 000 infikovaných. V České republice se toto onemocnění objevuje u jednoho tisíce žen [26].

### 5.5.1 Etiologie

Lidský papilomavirus patří do čeledi *Papillomaviridae*. Velikost se pohybuje kolem 55 nm a řadí se mezi DNA viry. Genom HPV je tvořen dvouvláknovou cirkulární DNA, která kóduje časně (early-E) a pozdní (late-L) proteiny. Časně proteiny, kterých je osm, jsou odpovědné za replikaci, transkripci a transformaci. Pozdní proteiny L1 a L2 tvoří virovou kapsidu a specifické neutralizační protilátky. L1 protein je genotypově specifický pro jednotlivé typy HPV [22, 26, 29].

HPV postihuje ženy i muže. V současné době existuje více než 130 genotypů, které se liší strukturou DNA. Asi 40 typů se přenáší pohlavním stykem a dělí se na vysoce rizikové (HR-high risk) a níže rizikové (LR-low risk) genotypy. Vysoce rizikové tzv. onkogenní typy, kterých je přibližně 15, způsobují dysplastické slizniční změny vedoucí k nádorovému onemocnění děložního hrdla, vulvy, penisu, anogenitální oblasti, uretry a hrtanu. Mezi tyto HR genotypy nejčastěji patří typ 16, 18, 31, 33 a 35. Karcinom děložního hrdla je nejčastěji způsoben z 53 až 70 % typem 16 a z 13 až 26 % typem 18. Níže rizikové neboli neonkogenní genotypy, především 6 a 11, způsobují v anogenitální oblasti kondylomata (genitální bradavice), papilomatózy respiračního traktu nebo cervikální intraepiteliální neoplazie prvního stupně (CIN 1) [22, 26, 28].

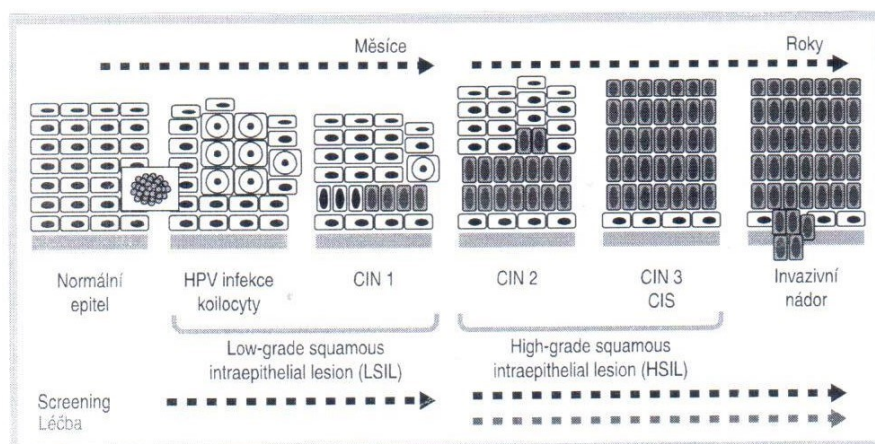
### 5.5.2 Epidemiologie a klinický obraz

HPV infekce se kromě pohlavního styku přenáší i těsným kontaktem s infikovanou osobou. Mikrotraumata kůže a sliznic umožní virové částici vstoupit do bazální vrstvy epitelu a replikovat se v ní. K nakažení lidským papilomavirem může dojít také u novorozence při průchodu porodní cestou. U dítěte pak dochází k vytvoření kondylomat v hrdle [28, 29].

Infekce HPV probíhá většinou asymptomaticky a díky imunitním mechanismům může dojít k odstranění viru do 8 až 24 měsíců od nákazy. Jedná se o spontánní clearance. Inkubační doba pro vznik kondylomat je v rozmezí 3 týdnů až 8 měsíců. Na rozdíl od LR-HPV, kde viry nepronikají do genomu postižené buňky u HR-HPV, dochází k průniku viru do genomu napadené buňky, kde v průběhu několika let mohou zapříčinit rozvoj maligního procesu. Karcinom děložního hrdla

vzniká, pokud infekce HPV v buňkách přetrvává, a tím dochází k postupování infikovaných lézí vlivem HR-HPV. Po dvou až pěti letech dochází k rozvoji skvamózní intraepiteliální léze (SIL) děložního hrdla a k vyššímu stupni cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN 2 a 3). Pokud není prekanceróza včas podchycena, dochází po 10 až 15 letech k poškození bazální membrány epitelu a k vzniku invazivního karcinomu [22, 28].

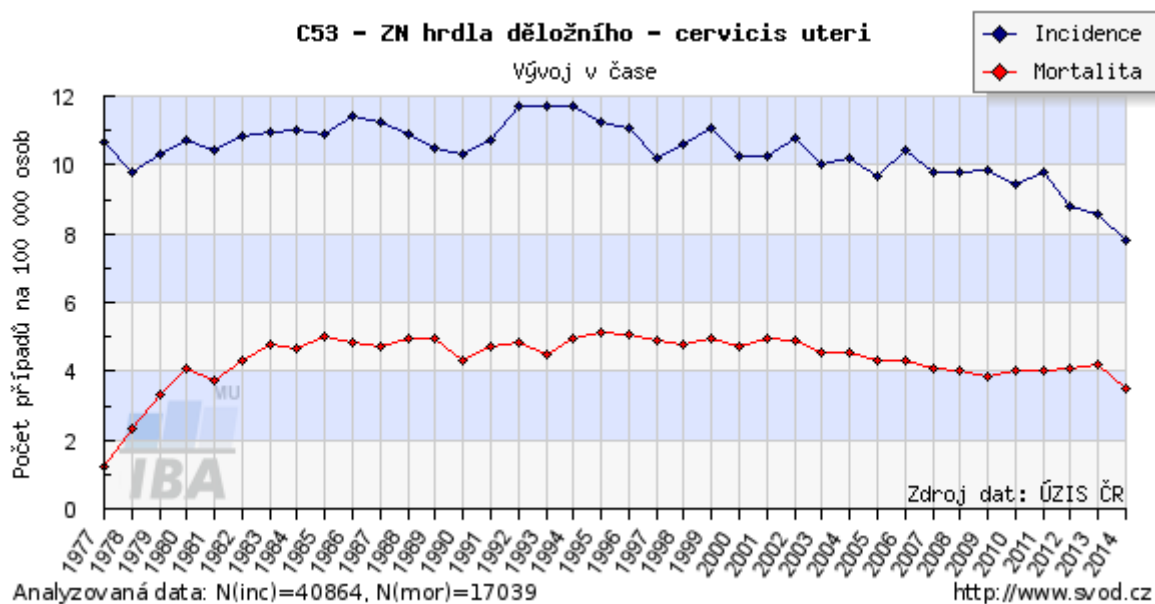
Obrázek 1- Vývoj karcinomu děložního hrdla způsobený HPV infekcí



Vysvětlivky: CIN 1/2/3 - cervikální intraepiteliální neoplazie stupně 1/2/3, CIS - karcinom in situ, LSIL - nízký stupeň skvamózní intraepiteliální léze, HSIL - vysoký stupeň skvamózní intraepiteliální léze

Zdroj: [28]

Graf 1- Incidence a mortalita karcinomu děložního hrdla v ČR v období (1977 - 2014)



Zdroj: [60]

Graf znázorňuje počet nových případů karcinomu děložního hrdla na 100 000 obyvatel a počet úmrtí na diagnózu karcinomu děložního hrdla na 100 000 osob od roku 1977 do roku 2014.

### 5.5.3 Vakcinace

Nejspolehlivější ochrana proti HPV infekcím je očkování. Předchází vzniku kondylomat a zhoubných novotvarů, jako je karcinom děložního hrdla, který je ze 70 % způsobený typy HPV-16 a HPV-18. Nejlepších výsledků dosahuje očkování u dívek před zahájením pohlavního života, protože se ještě nesetkaly s HPV infekcí, a také proto, že u mladších věkových skupin se tvoří více protilátek. Podle novelizace zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění je od roku 2011 hrazena HPV vakcína pro dívky, u kterých je zahájeno očkování od dovršení třináctého do dovršení čtrnáctého roku věku [8, 28, 30, 31].

Základem vakcín je antigen neboli kapsidový protein L1, který vzniká po vložení genu kódujícím tento strukturální L1 protein do produkčního systému. Vzniklý samotný protein nemá příliš vysoký imunogenní účinek. Takového účinku dosahuje až po uspořádání do virionové struktury podobné originálnímu HPV viru. Tím vzniknou povrchové epitopy napodobující vlastnosti živých virů, ale bez infekčního působení kvůli chybějící DNA. Takto uspořádaný protein nazývaný jako viru podobná částice VLP (virus like particle) je schopen vyvolat tvorbu vysoce ochranných neutralizačních protilátek proti genotypům HPV obsaženým ve vakcíně. Tyto protilátky (IgG) putují ze séra do cervikální mukózy, kterou chrání před vytvořením onkogenní infekce [22, 26, 30].

#### 5.5.3.1 Vývoj vakcín

Jako první byla v roce 2006 registrována rekombinantní vakcína Silgard. Tato tetravakcína obsahuje čtyři genotypově odlišné L1-VLP částice proti lidským papilomavirům typu 6, 11, 16 a 18. VLP jsou připravovány na kvasinkách *Saccharomyces cerevisiae*. Očkovací látka Silgard poskytuje ochranu před premaligními cervikálními, vulválními, vaginálními a análními lézemi. Chrání také před karcinomem děložního hrdla a genitálními bradavicemi [22, 71].

Druhou vakcínou byla v roce 2007 registrována rekombinantní bivalentní vakcína Cervarix. Vakcína obsahuje L1 kapsidový protein proti HPV typu 16 a 18. Používá se k prevenci premaligních genitálních lézí a k prevenci cervikálních a análních karcinomů. Antigeny L1 jsou produkovány bakuloviry v hmyzích buňkách *Trichoplusia ni* [22, 73].

Součástí obou vakcín je minerální nosič, který působí jako adjuvans a zvyšuje hladinu cytokinů aktivací fagocytárních buněk. Dochází tím k silnější imunitní protilátkové odpovědi proti genotypům HPV obsaženým ve vakcíně. Vakcína Silgard obsahuje jako minerální nosič amorfní hydroxyfosforečnan-síran hlinitý. Vakcína Cervarix má jako adjuvans nosič AS04, který obsahuje hydroxid hlinitý a MPL A (deacyl-monofosforyl lipidu A), což je deaktivovaný derivát lipopolysacharidu získaný z bakteriální stěny *Salmonella Minnesota* [26, 29].

V říjnu 2015 se objevila v ČR dostupná 9valentní rekombinantní vakcína Gardasil 9. Očkovací látka obsahující L1-VLP částice připravené na kvasinkách *Saccharomyces cerevisiae* se používá proti HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58. Přípravek je účinný k ochraně před cervikálními, vulválními, vaginálními, análními karcinomy a genitálními bradavicemi [75].

### 5.5.3.2 Očkovací schémata dostupných vakcín

Vakcína Silgard je především určena pro dívky a ženy od 9 do 26 let. Pokud jsou očkovány osoby od 9 do 14 let, lze podat vakcínu ve dvou dávkách. Druhá dávka se aplikuje 6 měsíců po první dávce. Jedinci ve věku 14 let a starší se očkují podle schématu 0, 2 a 6 měsíců. Druhá dávka se podává nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musí být aplikovány během jednoho roku. Místa intramuskulárního podání očkovací látky je deltový sval horní paže, nebo anterolaterální oblast stehna [22, 71].

Orientační cena vakcíny se pohybuje kolem 3 370 Kč. Zdravotní pojišťovna hradí částku 1 765 Kč dívkám, u kterých bylo očkování zahájeno mezi 13 až 14 lety věku [72].

Očkovací látka Cervarix je indikována převážně u dívek a žen od 9 do 25 let. U osob mezi 9 až 14 lety se aplikují dvě dávky vakcíny, kdy druhá dávka se podává mezi 5 a 13 měsícem po první dávce. U žen nad 15 let jsou podávány tři dávky v intervalu 0, 1, a 6 měsíců a jsou aplikovány intramuskulárně do oblasti deltového svalu [73].

Maximální prodejní cena vakcíny je 1 765 Kč. Tato vakcína je plně hrazena ze zdravotního pojištění u dívek, u kterých je zahájeno očkování mezi 13 a 14 lety [74].

Gardasil 9 je očkovací látka určená pro osoby od 9 do 26 let věku. Osoby ve věku mezi 9 a 14 lety jsou očkovány podle dvoudávkového schématu, kdy druhá dávka se podává 5 až 13 měsíců po první dávce. Ženy starší 15 let jsou očkovány třídávkovým schématem 0, 2 a 6 měsíců. Látka se aplikuje intramuskulárně do oblasti deltového svalu, nesmí být podána intravaskulárně, subkutánně nebo intradermálně [75].

Tato vakcína není hrazena z veřejného zdravotního pojištění a její cena se pohybuje kolem 3 900 Kč [76].

Tabulka 2- Registrované a dostupné očkovací látky proti HPV v České republice v roce 2016

Název vakcíny, výrobce	Typ vakcíny	Genotypy (L1-VLP)	Věková kategorie	Aplikace	Poznámka
<b>Silgard</b> Merck Sharp & Dohme Limited	Čtyřvalentní subjednotková, rekombinantní	6, 11, 16, 18	Jedinci od 9 do 26 let	intramuskulárně	Vyrobený v kvasinkách <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<b>Cervarix</b> GlaxoSmithKline Biologicals	Dvouvalentní subjednotková, rekombinantní	6, 18	Dívky a ženy od 9 do 25 let	intramuskulárně	Připravený na bakulovirech v hmyzích buňkách <i>Trichoplusia ni</i>
<b>Gardasil 9</b> Sanofi Pasteur	9valentní subjednotková, rekombinantní	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	Jedinci od 9 do 26 let	intramuskulárně	Vyrobený v kvasinkách <i>Saccharomyces cerevisiae</i>

Zdroj: [71, 73, 75] (převzato z textů a upraveno do tabulky)

### **5.5.3.3 Výhody a nevýhody očkování proti lidskému papilomaviru**

Očkování slouží k prevenci nejzávažnějšího onemocnění u žen, karcinomu děložního hrdla, a také snižuje výskyt slizničních lézí a genitálních bradavic. Očkovací látky jsou vysoce bezpečné, účinné a vykazují dlouhodobou ochranu díky přítomnosti paměťových B buněk a vysokým hladinám protilátek, které se začínají obnovovat maximálně do sedmi dnů po nákaze HPV. Postvaccinační ochrana vyšší než 95 % byla stanovena na období 5 až 6 let. Předpokládá se, že minimální doba ochrany po každé vakcíně proti HPV je 10 až 15 let po očkování. Vakcíny mají také zkříženou ochranu proti dalším HR genotypům HPV, které vykazují vzájemnou podobnost s onkogenními HPV [29, 32].

Očkování mohou být jak ženy, tak i muži. U osob starších 26 let není očkování kontraindikováno, protože i u žen po spontánní clearance se infekce může opakovat, ale síla imunitní odpovědi po vakcinaci se s věkem snižuje [28, 31].

I přes aplikaci očkovacích látek se ženy nevyhnou docházení na pravidelné gynekologické prohlídky [29].



## 5.6 Hepatitida typu A

Virové hepatitidy patří k závažným zdravotním problémům po celém světě. Virová hepatitida typu A (VHA), nazývaná také jako infekční žloutenka nebo nemoc špinavých rukou, byla poprvé popsána v roce 1973 Feinstonem a Kapikianem. Díky snadnému přenosu požitím kontaminovaných potravin a kontaktem s kontaminovanými předměty či špatnými hygienickými návyky, může docházet k nekontrolovatelnému šíření nákazy, které vede až ke vzniku epidemií. Nejvíce dochází k šíření onemocnění od nakažených lidí, které zatím nemají žádné nebo téměř žádné příznaky. Pacienti s virovou hepatitidou A jsou ohroženi akutním stádiem onemocnění a k závažnější formě onemocnění jako je akutní selhání jater, dochází u 0,1 % [6, 26, 33, 34].

Virová hepatitida A patří k nejčastějším infekčním onemocněním získaným na cestách. Postihuje ve světě 1,5 milionů osob s mortalitou 0,2 - 0,3 %. Rizika onemocnění rostou s věkem. Výskyt VHA v České republice má od roku 2000 spíše klesající tendenci. Největší nárůst byl zaznamenán v roce 2008 a 2009, kdy počet onemocnění představoval 15,8 a 10,5 případů na 100 000 obyvatel, což je více než desetinásobný vzestup v porovnání s roky 2002 až 2007. Oproti zemím jako je např. USA, Španělsko a Itálie, kde se pravidelně očkuje proti VHA, patří Česká republika k zemím, kde očkování proti VHA je doporučováno a využívá ho jen malý počet obyvatel [22, 26, 35].

### 5.6.1 Etiologie

Původcem onemocnění je virus hepatitidy A patřící mezi RNA viry. Virus hepatitidy A rodu *Hepatitisvirus* se řadí do čeledi *Picornaviridae*. Jedná se o virus velikosti 27 - 28 nm, který nemá vnější obal. Povrch viru je tvořen vnějšími proteiny neboli kapsidami. Tyto uspořádané kapsidy pak obklopují jednovláknovou RNA. Známo je sedm genotypů viru, z nichž čtyři se vyskytují u člověka (I, II, III a VII), zbylé tři jsou opičí viry. Virus je ničem autoklavováním při 121 °C po dobu 30 minut, varem po dobu 5 minut a běžnými dezinfekčními prostředky jako je chlor či formalin [22, 26].

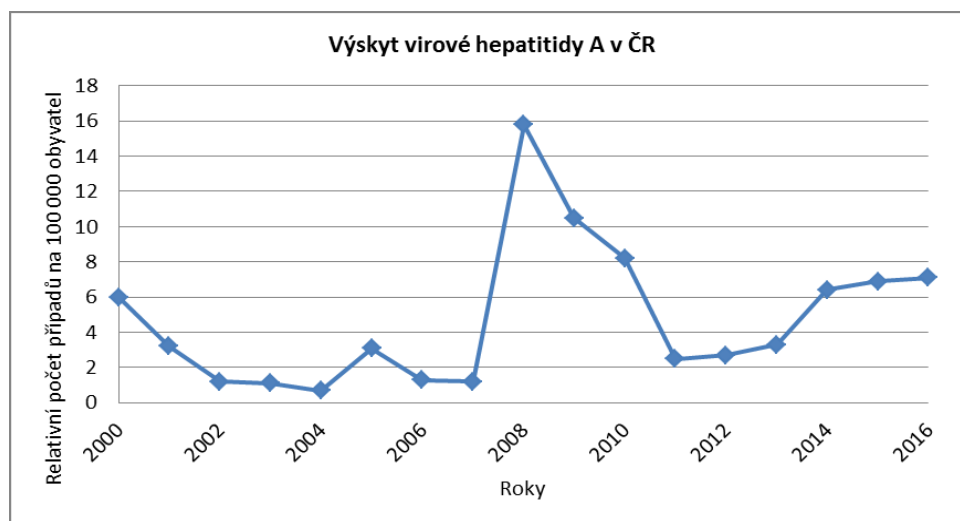
### 5.6.2 Epidemiologie

Virus hepatitidy A se převážně přenáší fekálně orální cestou. Člověk se nejvíce nakazí konzumací potravin či nápojů, které byly kontaminovány stolicí nemocných lidí. I přes nízkou hladinu virémie je možný méně častý parenterální přenos, a to např. mezi narkomany sdílením injekčních stříkaček a jehel a pohlavní cestou mezi homosexuály. Zdrojem nákazy je nemocný člověk v inkubační době, který vylučuje virus stolicí 14 až 21 dní před objevením prvních příznaků onemocnění. Vylučování viru přetrvává ještě 8 dní po vzniku ikteru, poté se postupně snižuje. Inkubační doba se pohybuje od 15 do 49 dní, nejčastěji je kolem 28 dní. Virus prochází žaludkem přes tenké střevo do hepatocytů, kde probíhá jeho replikace. Z jaterních buněk se virus dostává do žlučovýchodů a odtud žlučí do stolice. VHA je přítomen také ve slinách a moči [6, 22, 33].

V rozvojových zemích s nízkými hygienickými návyky jsou nejvíce postiženy VHA děti do 10 let, kde dochází k promoření až u 80 % dětí. Naopak ve vyspělých zemích se onemocnění objevuje

daleko často u generace nad 50 let. Česká republika byla největší epidemií postižena v roce 1979, kdy došlo k nákaze více než 32 000 osob z mražených kontaminovaných jahod [22].

Graf 2- Výskyt virové hepatitidy A v ČR v období od roku 2000 do roku 2016



Zdroj: [36, 48] (převzato a upraveno do grafu)

Česká republika patří k zemím, kde je výskyt VHA relativně nízký. Největší incidence onemocnění byla zaznamenána v letech 2008 a 2009. Během posledních dvou let došlo k menšímu nárůstu oproti letům 2011 až 2013. V roce 2015 bylo hlášeno 6,9 případů onemocnění na 100 000 obyvatel a v roce 2016 7,1 případů onemocnění na 100 000 osob. Klesající nemocnost obyvatelstva má za následek zvyšující se procento osob bez ochranných protilátek. Nejvíce vnímavou skupinou lidí jsou předškolní děti, školní děti a mladiství z důvodu špatných hygienických podmínek a rizikového chování [22, 36].

### 5.6.3 Klinický obraz

Virová hepatitida A se zpočátku projevuje nechutenstvím, nevolností, horečkou, zvýšenou únavou a bolestmi břicha a zad. Poté se objevuje mírný ikterus bělma, až žloutenka kůže a sliznic. Moč je tmavá, stolice světlá až naředlá. V krvi dochází k několikanásobnému zvýšení hodnot aminotransferáz a k zvýšení množství bilirubinu, který je přítomen také v moči. Onemocnění se diagnostikuje přítomností specifických IgM protilátek v séru, které zde přetrvávají 3 až 6 měsíců. Známkou prodělané infekce je pozitivní nález specifických protilátek anti-VHA (IgG), díky kterým je zajištěna dlouhodobá až celoživotní imunita. Onemocnění může probíhat protrahovaně, avšak nepřechází do chronicity [22].

U dětí většinou probíhá virová hepatitida A bez příznaků, naopak u dospělých se ikterus objevuje až u 90 % nemocných [22].

## 5.6.4 Vakcinace

Aktivní imunizace patří k nejlepším prevencím virové hepatitidy A. Dříve známá pasivní imunizace, objevená roku 1945, spočívá v podání lidského imunoglobulinu, který chrání před vznikem infekce. Nástup účinku po podání imunoglobulinů je okamžitý, avšak délka ochrany trvá pouze 2 až 4 měsíce [6, 37].

Očkování proti VHA podle vyhlášky 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem je řazeno mezi zvláštní očkování, které se provádí u základních složek integrovaného záchranného systému. Očkování je dále doporučováno vojákům a osobám, které cestují do rizikových oblastí se zvýšeným výskytem VHA jako je např. Afrika, Asie, Střední a Jižní Amerika. Vakcinace je vhodná i pro zaměstnance přicházející do styku s potravinami či odpadními vodami, homosexuály, narkomany, pacienty s pravidelnou léčbou krevními deriváty, pacienty s chronickým onemocněním jater a hemofiliky [10, 26].

Aktivní imunizace aplikovaná nejméně dva týdny před možnou expozicí VHA se doporučuje zdravým lidem pod 40 let věku. Osobám nad 40 let, imunokompromitovaným pacientům, pacientům s chronickým jaterním onemocněním se podává současně s vakcínou i imunoglobulin v množství 0,02 ml/kg hmotnosti. Kombinovaná imunizace očkovací látky a imunoglobulinu je doporučována také osobám po expozici VHA, u kterých se předpokládá, že budou vystavováni infekci i v budoucnu [26].

Při postexpoziční profylaxi se donedávna vůbec nedoporučovala samostatná aktivní imunizace z důvodu pomalé tvorby protilátek, které jsou nezbytné pro neutralizaci virů hepatitidy A v době inkubace. Během posledních studií Poradní výbor pro imunizační postupy ACIP v USA (Advisory Committee of Immunization Practices) schválil očkování v postexpoziční profylaxi u zdravých lidí od 2 do 40 let. V ostatních případech jsou podávány pouze imunoglobuliny. Aktivní imunizace i podání imunoglobulinu se doporučuje nejpozději do 14 dní po kontaktu s nemocným. Tento postup očkování se aplikuje v některých evropských státech a Kanadě [26, 34].

Základní očkování tvoří jedna dávka. Ve většině případů pro dosažení dlouhodobé ochrany proti infekcím způsobeným virem hepatitidy A, se podává v intervalu 6 - 12 měsíců posilující neboli booster dávka. Posilující dávka zajistí přetrvávání protilátek proti VHA minimálně na dobu 10 let. I přesto, že ochrana přetrvává déle než 10 let, doporučuje se přeočkovávat právě po uplynutí 10 let. Během 7 až 10 dnů po očkování se začínají vytvářet protilátky. Ochranné hladiny protilátek jsou pak vyvolány u 95 - 100 % dospělých osob jeden měsíc po očkování [13, 38].

### 5.6.4.1 Vývoj vakcín

V roce 1978 Provost a Hilleman připravili první inaktivovanou vakcínu z kmene získaného z jater infikovaného marmoseta (kočkodan). Koncem 80. let byl použit kmen HM 175, který byl kultivován na diploidních buňkách lidských fibroblastů. Viry poté byly extrahovány, čištěny a inaktivovány formaldehydem, aby se odstranila jejich infekčnost. Následně byly adsorbovány na nosič - hydroxid hlinitý, který zajišťuje řízené a pozvolné uvolňování antigenu v organismu. První klinické zkoušky s vakcínami byly uskutečněny v roce 1988. Jako první v roce 1992 byly zaregistrovány vakcíny Havrix 1440 a Havrix 720 obsahující kmen HM 175. O čtyři roky později byly z jiných kmenů (kmen CR 326F a kmen GBM) připraveny další inaktivované vakcíny Vaqta

a Avaxim. Díky imunogenicitě, která není ovlivněna jiným očkováním, byly připraveny i kombinované vakcíny, v roce 1998 vakcína Twinrix proti hepatitidě A a B a v roce 2002 vakcína Ambirix, také proti hepatitidě A i B. Mezi kombinované očkovací látky patřil i dříve aplikovaný Hepatyrix proti hepatitidě A a břišnímu tyfu [6, 22, 38].

Vzhledem k tomu, že nebyl stanoven jednotný antigenní obsah ve vakcinační dávce, každý výrobce si množství jednotek určuje sám na základě imunologických metod měření (např. ELISA jednotky, RIA jednotky) [39].

#### **5.6.4.2 Dostupné očkovací látky v ČR**

Avaxim 160 U je vakcína s inaktivovaným virem hepatitidy A adsorbovaným na hydroxid hlinitý a s obsahem 160 antigenních jednotek. GBM kmen viru hepatitidy A obsažený ve vakcíně, je kultivován na diploidních buňkách lidských fibroblastů odvozených z plicní tkáně (MRC-5 buňky). Očkovací látka je určena pro osoby od 16 let a je podávána v množství 0,5 ml intramuskulárně do oblasti deltového svalu. U pacientů s trombocytopenií může být aplikována subkutánně. Pro dosažení dlouhodobé ochrany se podává posilující dávka mezi 6. až 12. měsícem po první dávce. Může být podána i do 36 měsíců po první aplikaci [77].

Vakcína není hrazena z veřejného zdravotního pojištění a její cena se pohybuje kolem 1 100 Kč [76].

Havrix 1440 je inaktivovaná očkovací látka s obsahem 1440 ELISA jednotek, vyrobená na MRC-5 buňkách a adsorbovaná na hydroxid hlinitý. Vakcína obsahuje kmen HM 175, který byl původně izolován ze stolice pacienta v Austrálii a několikanásobným pasážováním adaptován na buněčných kulturách. Touto vakcínou jsou očkovaní osoby starší 16 let v dávce 1,0 ml suspenze. Pro děti od 1 roku do 15 let je určena vakcína Havrix Junior monodose s obsahem 720 jednotek v dávce 0,5 ml. Booster dávku lze podat v období od 6 měsíců do 5 let po aplikaci první dávky. Nejvíce se však doporučuje v období od 6 do 12 měsíců po první dávce. Místem intramuskulární aplikace je deltoidní oblast a u malých dětí anterolaterální strana stehna [26, 78, 79].

Obě vakcíny nejsou hrazeny ze zdravotního pojištění. Cena očkovací látky Havrix 1440 je kolem 1 100 Kč a Havrix 720 Junior 920 Kč [76].

Další dostupná očkovací látka proti VHA je Vaqta Adult 50 U. Tato inaktivovaná očkovací látka obsahuje kmen CR 326F vykultivován na MRC-5 buňkách a adsorbován na amorfní hydroxyfosforečnan síran hlinitý. Očkovaní jsou dospělé osoby od 18 let, kterým je aplikována primární dávka v množství 1,0 ml. Posilovací dávka se podává 6 až 18 měsíců po dávce první a ochranné protilátky přetrvávají minimálně 6 let po booster dávce. Látka se aplikuje intramuskulárně do oblasti deltového svalu. Děti od 1 roku do 17 let jsou očkované vakcínou Vaqta Pediatric/Adolescent, která obsahuje 25 jednotek v 0,5 ml [80, 81].

Cena očkovacích látek se pohybuje kolem 1 100 Kč u vakcíny Vaqta Adult a 980 Kč u vakcíny Vaqta Pediatric/adolescent [76].

Tabulka 3- Registrované a dostupné očkovací látky proti VHA v ČR v roce 2016

Název vakcíny, výrobce	Typ vakcíny	Vakcinační kmen	Věková kategorie	Aplikace	Poznámka
<b>Avaxim 160 U</b> , Sanofi Pasteur	Inaktivovaná adsorbovaná vakcína	GBM kmen	Osoby od 16 let	i.m.	Aplikace posilující dávky mezi 6-12 měsícem po 1. dávce (možno i do 36 měs.)
<b>Havrix 1440</b> , GlaxoSmithKline Biologicals	Inaktivovaná adsorbovaná vakcína	HM 175 kmen	Osoby od 16 let	i.m.	Aplikace posilující dávky mezi 6-12 měsícem po 1. dávce (možno i do 5 let)
<b>Havrix 720 Junior</b> , GlaxoSmithKline Biologicals	Inaktivovaná adsorbovaná vakcína	HM 175 kmen	Děti od 1 roku do 15 let	i.m.	Aplikace posilující dávky mezi 6-12 měsícem po 1. dávce (možno i do 5 let)
<b>Vaqtia Adult 50 U</b> , Merck Sharp & Dohme	Inaktivovaná adsorbovaná vakcína	CR 326F kmen	Osoby od 18 let	i.m.	Aplikace posilující dávky mezi 6-18 měsícem po 1. dávce
<b>Vaqtia Pediatric/Adolescent 25 U</b> , Merck Sharp & Dohme	Inaktivovaná adsorbovaná vakcína	CR 326F kmen	Děti od 1 roku do 17 let	i.m.	Aplikace posilující dávky mezi 6-18 měsícem po 1. dávce

Vysvětlivky: i.m. - intramuskulární podání

Zdroj: [77, 78, 79, 80, 81] (převzato z textů a upraveno do tabulky)

### 5.6.4.3 Výhody a nevýhody očkování proti virové hepatitidě A

Očkování patří k nejdůležitějším preventivním nástrojům proti vzniku virové hepatitidy A. Možnosti prevence zahrnují i hygienická opatření jako mytí rukou, správná manipulace s potravou a dezinfekce pitné vody. Vakcinace snižuje výskyt nemoci, eliminuje přenos infekce a chrání před infekcí ohrožené osoby. U nás nejvíce vnímavou skupinou jsou děti a mladší dospělí. V rozvojových zemích se infikuje více jak 80 % populace do adolescentního věku. Ve státech jako Španělsko, Itálie, Austrálie a Izrael se doporučují rutinně očkovat všechny děti. V České republice je prevalence protilátek proti VHA u mladších věkových kategorií nízká, což zvyšuje vnímavost vůči tomuto onemocnění, a tím i důležitost očkování. Prevalence protilátek u osob do 40 let se pohybuje mezi 10–17 %, u osob starších 50 let mezi 52-68 % a u osob starších 60 let je dokonce 77–88 %. Mezi výhody očkování patří poměrně dlouhodobá ochrana. Po podání primární dávky se tvoří protilátky u 98 % očkovaných, po aplikaci posilující dávky se délka ochrany může prodloužit až na 20 let [38].

Některé zdravotní pojišťovny nabízejí speciální očkovací programy, ve kterých poskytují příspěvky na očkovací látky proti virové hepatitidě A. Například Všeobecná zdravotní pojišťovna v roce 2016 nabízela příspěvek ve výši 1 600 Kč pro osoby starší 15 let, které se věnují dobrovolnické činnosti ve zdravotnickém zařízení. Dále nabízela příspěvek ve výši 850 Kč pro děti od 2 do 5 let. Tento rok pojišťovna nabízí osobám starším 15 let příspěvek do 1 500 Kč [18].

I přesto, že očkování proti virové hepatitidě A v ČR nepatří mezi povinná, řadíme se mezi země s nízkým až středním výskytem onemocnění [38].

## 5.7 Klíšťová encefalitida

Klíšťová encefalitida (KE) je virová infekce postihující centrální nervovou soustavu. Objevuje se v určitých endemických oblastech, které sahají od Evropy, přes Rusko až na Dálný východ. Onemocnění bylo popsáno ve čtyřicátých letech minulého století, kdy v roce 1932 se objevily první zmínky o ruské jaro-letní encefalitidě ze sibiřské tajgy. Izolace viru této encefalidity se podařila v roce 1937 ruskému vědci Zilberovi z myši a klíšťat *Ixodes persulcatus*. V evropské části Ruska byl poprvé izolován virus v roce 1942 a o čtyři roky později Zilber tento virus KE získal z klíšťete obecného (*Ixodes ricinus*). K velkému rozšíření došlo po druhé světové válce. Postiženy byly země střední Evropy, Rakousko, Československo a jižní Německo. U nás byl virus izolován Galliem a Rampasem v roce 1948 na Berounsku [6, 40, 41].

Počet hlášených případů se celosvětově pohybuje okolo 10 000 - 12 000 a díky příznivým klimatickým podmínkám dochází k snadnému přemnožení klíšťat a k objevení nových oblastí výskytu i ve vyšších nadmořských výškách. Ročně je v Evropě zaznamenáváno kolem 3 000 případů a v České republice okolo 500 až 700 případů, čímž se v Evropě řadíme mezi první místa v počtu hlášených onemocnění KE [40, 42].

### 5.7.1 Etiologie

Původcem klíšťové encefalidity je virus rodu *Flavivirus*, čeledi *Flaviviridae*, který se přenáší prostřednictvím klíšťat na člověka. Na základě výskytu viru a odlišnostech strukturálních proteinů se rozlišují tři subtypy viru KE. Evropský subtyp, dříve označovaný jako středoevropský, sibiřský, dříve západosibiřský, a dálnovýchodný, dříve označovaný jako virus ruské jaro-letní encefalidity [40, 42].

Jedná se o RNA virus kulovitého až oválného tvaru, velikosti 50 - 60 nm. Virová částice je tvořena lineární jednořetězcovou molekulou RNA, bílkovinným pouzdem chránícím virovou genetickou informaci a povrchovou fosfolipidovou membránou. Obsahuje 3 různé strukturální proteiny. Kapsida viru je složená z kapsidového proteinu C (capsid) a fosfolipidová membrána nese obalový protein E (envelope) a membránový protein M (membrane). Za virulenci zodpovídá protein E, který způsobuje specifickou vazbu na buněčný receptor a průnik viru do hostitelské buňky. Virus je citlivý při teplotě 60 °C a relativně stálý při pokojové teplotě [6, 42].

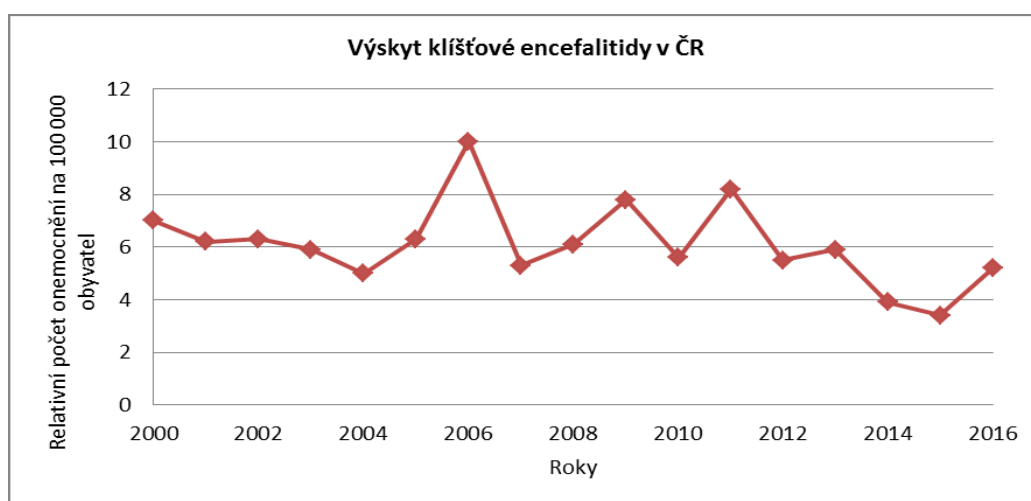
### 5.7.2 Přenos a výskyt klíšťové encefalidity na našem území

Na našem území klíšťovou encefalitidu přenáší klíšťe obecné. Klíšťata se infikují sáním krve nakažených drobných i větších živočichů, jako jsou hlodavci, ptáci, plazi, kozy, ovce, krávy a další. Virus se nachází ve slinných žlázách veškerých vývojových stádií klíšťete. Vývojový cyklus klíšťete trvá přibližně dva roky. Samička snese několik tisíc vajíček, ze kterých se po měsíci líhne 5 % šestinohých larev. Larvy vylézají asi do výšky 10 cm, kde se pak přisají na drobné živočichy. Po odpadnutí z živočicha na zem se za 6-12 měsíců přeměňují v osminohou nymfu. Nymfy vylézají na větší rostliny, kde znovu čekají na druhé sání krve např. ze zajíců, lišek, ale i člověka. Poté dochází

k přeměně na imago neboli dospělého jedince. V této poslední přeměně se vyvine asi jen 5 dospělých klíšťat z několika tisíců původních vajíček. Z dospělých jedinců krev sají pouze samičky, a to pouze jednou. Přenos viru mezi klíšťaty může být transovariální, kdy dochází k nakažení všech vývojových stádií klíštěte, nebo transtadiální, kdy je nakaženo následující vývojové stádium [6, 42, 43].

Díky vylučování viru do mléka z nakažených ovcí, koz nebo krav může dojít k přenosu i požitím kontaminovaného nepasterizovaného mléka [42].

Graf 3- Výskyt klíšťové encefalitidy v ČR



Zdroj: [36, 48] (převzato a upraveno do grafu)

Onemocnění postihuje všechny věkové kategorie. Největší nemocnost je zaznamenána u starších lidí, u kterých je proočkovanost nízká oproti mladším věkovým kategoriím. Hlavní ohniska výskytu KE v Evropě převládají ve střeoevropských zemích, jako je Česká republika, Německo, Polsko, Slovensko a Maďarsko. ČR patří mezi země s největším výskytem KE. Velký nárůst byl zaznamenán v roce 2006, kdy bylo hlášeno 1 029 případů, z důvodu příznivých změn klimatických podmínek, které prodloužily období expozice KE. V roce 2014 bylo hlášeno 410 onemocnění, o rok později 355 a v roce 2016 bylo 548 případů onemocnění. Nejvíce postižené jsou oblasti v jižních Čechách v povodí Vltavy, dále povodí Berounky, Sázavy, pobřeží přehrad Orlick, Slapy a oblasti Moravy jižně od Brna [22, 26, 42].

### 5.7.3 Klinický obraz

Inkubační doba onemocnění se pohybuje mezi 3 až 30 dny, obvykle se jedná o 7 až 14 dní. Průběh onemocnění zahrnuje dvě fáze, které vedou k vážným neuroinfekcím. Po přenosu viru do podkoží dochází k první replikaci. Pomocí lymfatického systému se virus šíří do krve, následně do tkání a centrálního nervového systému, kde se dále replikuje [22, 40].

Po uplynutí inkubační doby začíná první fáze onemocnění, která se projevuje nespecifickými příznaky jako bolesti hlavy, chřipkové potíže, nauzea, teplota, únava, bolesti kloubů. Tyto projevy



obvykle trvají 4-7 dnů a u většiny pacientů dochází k úplnému uzdravení. Etiologický nález na sérologii je negativní, až v rozvoji druhé fáze lze původce laboratorně diagnostikovat. Tato druhá fáze se vyvine asi u jedné třetiny pacientů, zhruba po 1-2 týdnech. Projevuje se několika formami onemocnění. Forma meningitická zahrnuje bolesti hlavy a krku, horečku, zvracení, nauzeu a meningeální příznaky. K projevům encefalitické formy patří bolesti hlavy, zvracení zmatenost, poruchy vědomí, ospalost, somnolence. Přítomen bývá extrapyramidový syndrom projevující se zvýšeným svalovým tonusem, hypokinezi a třesem. Častými příznaky jsou obrny hlavových nervů, hlavně lícního, okoohybného a odtahovacího. Pacienti mají problémy s nepohyblivým ústním koutkem, s poruchou motoriky měkkého patra, s polykáním, s chraptivou řečí či s nystagmem. Další forma encefalomyelitická je spojena s postižením míchy v oblasti krční a bederní. Vznikají těžké parézy končetin spolu s obrnou krčních svalů. Poslední formou onemocnění je forma bulbární. Je to nejzávažnější forma KE, u které je postižena krční mícha a prodloužená mícha. U této formy dochází ke smrti pacienta z důvodu poškození vitálních center v prodloužené míše [41, 42].

## **5.7.4 Vakcinace**

Očkování proti klíšťové encefalitidě není zahrnuto v české legislativě pro žádnou rizikovou skupinu.

Vakcinace je spolehlivou ochranou proti KE, účinnost přesahuje až 99 %. Proočkovanost v ČR dosahuje necelých 20 % a týká se především mladší populace. U sousedního Rakouska proočkovanost obyvatelstva je až 90 % a výskyt onemocnění se počítá v řádu desítek [26, 40].

Dlouhodobá ochrana je až po kompletním očkování. První přeočkování se provádí po 3 letech, následující jsou pak po 3-5 letech. U starších osob se přeočkování provádí v intervalu 3 let.

### **5.7.4.1 Vývoj vakcín**

Na tvorbě neutralizačních protilátek se podílí protein E, který je součástí virové membrány. První vakcína proti KE se objevila v Rakousku v roce 1971 pod názvem FSME-Immun. Na přípravě této vakcíny se podílel profesor Kunz z Institutu virologie ve Vídni, kde z poolu krve získané od dárců po přisátí klíštěte u obce Neudörfel izoloval virus KE. O 20 let později, v roce 1991, byla v Německu zaregistrována druhá vakcína pod názvem Encepur. Tato očkovací látka obsahuje kmen K23, který byl izolován Klockmannem a Roggendorfem z infikovaných klíšťat objevených v městském lese v německém Karlsruhe [6, 26].

### **5.7.4.2 Dostupné očkovací látky**

Vakcína FSME-Immun 0,5 ml je připravovaná pomnožením virového kmene Neudörfel na fibroblastech kuřecích embryí. Virus je inaktivován formaldehydem a adsorbován na hydroxid hlinitý. Jako stabilizátor se používá lidský albumin, který brání tvorbě horečky. Očkovací látka je určena pro osoby starší 16 let a skládá se ze třech dávek. První dávka se podává během zimních měsíců, druhá dávka je aplikována v intervalu 1 až 3 měsíce po první dávce. V případě zrychleného očkování je možno podat druhou dávku za dva týdny po první. Už první dvě dávky zajišťují ochranu pro nadcházející sezónu. Třetí dávka se očkuje po 5 až 12 měsících po druhé dávce

a zajišťuje ochranu na 3 roky. Další přeočkování jsou doporučována po 3 až 5 letech. Vakcína se aplikuje intramuskulárně do horní paže [6, 82].

Očkovací látka není hrazena z veřejného zdravotního pojištění a její cena se pohybuje kolem 800 Kč [76].

FSME-Immun 0,25 ml je očkovací látka určená pro děti od 1 roku do 15 let. Vakcinační schéma je stejné jako u očkování dospělých [83].

Encepur pro dospělé 0,5 ml je inaktivovaná vakcína obsahující kmen K23. Virus je pomnožený na buněčných kulturách kuřecích fibroblastů a adsorbován na hydroxid hlinitý. Vakcína neobsahuje lidský albumin oproti FSME-Immun. Očkování touto vakcínou jsou děti od 12 let a dospělí. Pro děti od 1 roku do 11 let je určena vakcína Encepur pro děti 0,25 ml. Při běžném očkování se druhá dávka podává 1 až 3 měsíce po první dávce a třetí dávka po 9 až 12 měsících po druhé dávce. Po skončení základního očkování přetrvávají protilátky nejméně tři roky. Další posilující dávka se podává po 5 letech u osob od 12 do 49 let a u osob starších 49 let jsou podávány posilující dávky po 3 letech. U zrychleného očkování se druhá dávka podává 7. den po první dávce a další pak 21. den po první dávce. Titry protilátek po zrychleném očkování přetrvávají 12 až 18 měsíců, poté se doporučuje podat posilující dávka. Následující dávky jsou pak aplikovány po 3-5 letech. Očkování se provádí intramuskulárně do horní paže, v případě hemoragické diatézy je možné očkovat subkutánně [84, 85].

Vakcína není hrazena z veřejného zdravotního pojištění a její cena se pohybuje kolem 750 Kč [76].

*Tabulka 4- Registrované a dostupné očkovací látky proti klíšťové encefalitidě v ČR v roce 2016*

Název vakcíny, výrobce	Typ vakcíny	Vakcinační kmen	Věková kategorie	Aplikace	Poznámka
FSME-Immun 0,5 ml, Pfizer	Inaktivovaná vakcína	Kmen Neudörfl	Osoby starší 16 let	i.m.	Zrychlené schéma: v den 0, 14 a za 5-12 měs. po druhé dáv.; posil. dáv. za 3 r.
FSME-Immun 0,25 ml, Pfizer	Inaktivovaná vakcína	Kmen Neudörfl	Děti od 1 roku do 15 let	i.m.	Zrychlené schéma: v den 0, 14 a za 5-12 měs. po druhé dáv.; posil. dáv. za 3 r.
Encepur pro dospělé, Chiron Behring GMBH & CO.KG, Marburg	Inaktivovaná vakcína	Kmen K23	Osoby od 12 let a dospělí	i.m.	Zrychlené schéma: v den 0, 7, 21; 1. posilující dáv. za 12-18 měsíců
Encepur pro děti, Chiron Behring GMBH & CO.KG, Marburg	Inaktivovaná vakcína	Kmen K23	Děti od 1 roku do 11 let	i.m.	Zrychlené schéma: v den 0, 7, 21; 1. posilující dáv. za 12-18 měsíců

Vysvětlivky: i.m. - intramuskulární podání

Zdroj: [82, 83, 84, 85] (převzato z textů a upraveno do tabulky)

### **5.7.4.3 Výhody a nevýhody očkování proti klíšťové encefalitidě**

Klíšťové encefalitidě je mnohem lepší předcházet očkováním a správným oděvem či repelentem než léčit samotné onemocnění, které může způsobit závažné onemocnění s dlouhodobou rekonvalescencí. U KE není možnost kauzální léčby. Poskytována je pouze symptomatická terapie. Očkovat lze celoročně i mimo sezónu, ale pro lepší ochranu se doporučují zimní měsíce. Už aplikace dvou dávek vakcíny je schopna zajistit krátkodobou profylaxi. V případě zmeškání očkování vakcínou FSME-Immun lze dále očkovat, aniž by se muselo očkování zahajovat od začátku či opakovat některou předchozí dávku [26, 42].

Očkování má velký význam u osob, které se často vystavují infikovaným klíšťatům. Jsou to lesníci, myslivci, houbaři, turisté, zahrádkáři. Vakcinace je důležitá pro dospělé a starší osoby, u nichž jsou komplikace závažnější a u kterých je proočkovanosť v ČR nízká oproti dětské populaci. Na nízké proočkovanosť hlavně u starších lidí se podílí převážně vysoká cena vakcíny. Některé zdravotní pojišťovny v rámci svých očkovacích programů poskytují příspěvek na očkovací látku pro děti i dospělé. Například VZP poskytuje svým pojištěncům příspěvek ve výši 500 Kč [26, 40].

## 5.8 Meningokokové nákazy

Meningokokové nákazy mohou probíhat v různých formách od asymptomatického nosičství, meningokokové faryngitidy až po nejzávažnější invazivní meningokoková onemocnění (IMO), jako je sepsa či zánět mozkových obalů. Onemocnění postihuje všechny věkové skupiny, nejvíce však děti a mladé dospělé ve věku 15-25 let. Záznamy o IMO jsou z 19. století, kdy první epidemie zánětu mozkových blan proběhla v Ženevě v roce 1805. Postihovány byly postupně další země - Francie, USA, Kanada, Itálie, Německo, Švédsko. Onemocnění se nejvíce vyskytovalo mezi vojenskými jednotkami. V Čechách byly první případy hlášeny v roce 1870. Od roku 1875 jsou meningokokové meningitidy hlášeny po celém světě. Původce nemoci objevili Marchiafa a Celli v roce 1884. Pár let na to, v roce 1909 Dopter prokázal více sérotypů mikroba *Neisseria meningitidis*. Výskyt IMO v České republice je sporadický, ročně onemocní méně než 100 osob se smrtností do 5 % [3, 6, 44].

### 5.8.1 Etiologie

Původcem onemocnění je gramnegativní diplokok *Neisseria meningitidis*, nepohyblivý, nesporulující a striktně aerobní. Mikrob je citlivý na dezinfekční prostředky, sluneční světlo a na vyschnutí. Dobře roste na krevním a čokoládovém agaru nebo na Müllerově-Hintonově půdě v prostředí s obsahem CO<sub>2</sub>. Ke kultivaci se používá krev, likvor nebo výtěr z nosohltanu. Sérotypizaci mikrobů umožňují antigeny neboli polysacharidy pouzdra, které se liší chemickým složením. Existuje 13 séroskupin, a to A, B, C, D, X, Y, Z, E29, W135, H, I, K, a L. Nejčastější původci jsou pak ze skupin A, B, C, Y a W135. Kromě séroskupin se určuje i subtyp meningokoka, a to podle kapsulárních proteinů [6, 22].

### 5.8.2 Epidemiologie

Celosvětový výskyt IMO je sporadický, občas však dochází k epidemiím meningokokového pásu táhnoucího se od pobřeží západní Afriky přes Niger do Súdánu, Egypta, Somálska až k Indickému oceánu a Rudému moři. Tyto epidemie jsou způsobené nejvíce typem A. V poslední době dochází i k nárůstu onemocnění způsobených séroskupinou Y a W135 v oblastech Saudské Arábie a v afrických zemích. Česká republika bývá převážně postižena skupinou B a C. Pro šíření meningokokové infekce jsou dominující uzavřené prostory s velkým kolektivem, jako tábory, diskotéky, internáty, vojenská služba, kde se nákaza šíří od nemocného nebo od bacilonosiče vzdušnou cestou, kapénkovým způsobem, konzumací stejného jídla či pití. Kuřáci mohou také zvýšit riziko nákazy svých dětí, protože meningokok se snadněji zachycuje na sliznici poškozené kouřem z cigaret [22, 26, 44].

### 5.8.3 Klinický obraz

Inkubační doba onemocnění se pohybuje mezi 1 až 8 dny. Nákaza se projevuje infekcí horních cest dýchacích nebo invazivním meningokokovým onemocněním. IMO zahrnují sepse (meningokokémie), sepse s meningitidou, meningokokovou meningitidu. Meningokoky pronikají nosohltanem do krevního řečiště, kde dochází k rozvoji sepse. Sepse má rychlý průběh s projevem horečky a diseminované intravaskulární koagulace s rozvojem krvácení do kůže, vznikem petechií až sufuzí, které postihují akrální části těla. Dochází i ke krvácení do vnitřních orgánů, což může vést ke smrti do několika hodin. Při průniku mikrobů z krve do subarachnoidálního prostoru dochází k rozvoji meningitidy s hnisavým zánětem mozkových komor. Meningitida začíná silnými bolestmi hlavy, vysokou horečkou, zvracením, křečemi či bezvědomím. Následně se vyvíjejí meningeální příznaky, výrazná kožní citlivost, petechie a rozsáhlý opar na rtech a tváři. Při vývoji meningitidy se přidružují komplikace jako gangréna akrálních částí, artritida větších kloubů a obrna sluchově rovnovážného nervu s následnou hluchotou [22].

### 5.8.4 Vakcinace

Očkování patří mezi nejúčinnější prevenci v boji proti meningokokovým nákazám. Ve většině západoevropských zemí a v zemích jako Austrálie, Kanada, Brazílie, USA se očkují všechny děti proti meningokoku C. U nás zatím z důvodu nízkého výskytu nebylo zavedeno plošné očkování a česká legislativa se této vakcinaci nevěnuje. Očkování se doporučuje rizikovým skupinám, což jsou dospívající, osoby v kontaktu s IMO, zdravotníci, vojáci, cestovatelé a osoby s poruchou imunity [3, 44].

#### 5.8.4.1 Vývoj vakcín

První vakcíny byly připraveny v 70. letech minulého století. Jednalo se o polysacharidové očkovací látky proti sérotypům A, C, Y, a W135. Nejběžnější byla bivakcína A+C, později potom tetravakcína A, C, Y, W135, která byla také od roku 2000 určena k povinnému očkování poutníků do Mekky. Nevýhodou těchto očkovacích látek je, že nejdou použít u dětí do 2 let, vyvolávají krátkodobou imunitu a nelze je použít k přeočkování. Z tohoto důvodu se vakcíny aplikují u větších dětí a dospělých, u kterých jsou dobře tolerovány [6, 45].

Později byly vytvořeny navázáním polysacharidů na proteinový nosič (proteiny tetanického nebo difterického toxoidu) nové konjugované vakcíny proti meningokokům. Nejprve to byly monovakcíny C (Neisvac-C, Menjugate), poté tetravakcíny A, C, Y, W135. Od roku 2012 vakcína Nimenrix a od roku 2013 vakcína Menveo [45].

Z důvodu odlišností kapsulárního polysacharidu meningokoka skupiny B, nelze takto nativní polysacharid využít pro tvorbu vakcín. Epitopy tohoto polysacharidu jeví velkou příbuznost s lidskou tkání a tím dochází k tvorbě protilátek proti určitým glykoproteinům, které jsou součástí lidské tkáně. Proto byly vytvořeny tzv. OMP (Outer Membrane Proteins) vakcíny. Tyto očkovací látky se připravují kultivací meningokoků v tekutých půdách, kde uvolňují váčky tvořící shodné proteiny vnější membrány, ze kterých lze připravit OMP vakcíny. Nevýhodou je antigenní proměnlivost a specifčnost vůči kmeni v jednotlivých zemích. V roce 2012 byla vyvinuta vakcína metodou reverzní vakcinologie, která lze právě použít ve většině meningokokových kmenů

skupiny B. Geny určující cílové proteiny zastoupené u většiny meningokoků skupiny B se exprimují v *Escherichia coli*. Vybrané antigeny označované jako Genome-derived Nesserial Antigen (GNA) jsou pak použity do těchto univerzálních vakcín. V roce 2013 byla tato MenB vakcína použita pod názvem Bexsero. Kvůli variabilitě antigenů skupiny B, nelze zaručit ochranu proti všem meningokokům séroskupiny B, předpokládá se pokrytí vakcínou MenB u 74 % [26, 45, 46].

#### **5.8.4.2 Dostupné očkovací látky proti meningokokovým nákazám**

Vakcína Neisvac-C je konjugovaná polysacharidová vakcína proti meningokokům skupiny C. Látka je vázána na tetanický anatoxin a adsorbována na hydroxid hlinitý. Očkovací látka je určena k ochraně dětí od 2 měsíců věku a dospělých. Kojenci od 2 do 4 měsíců jsou očkováni dvěma dávkami 0,5 ml v intervalu dvou měsíců. Dětem od 4 měsíců a dospělým je podávána jedna dávka v množství 0,5 ml. Přeočkování se doporučuje pouze u kojenců do 6 měsíců od aplikace poslední dávky. Podání posilující dávky u osob starších 12 měsíců nebylo dosud stanoveno. Místo intramuskulární aplikace je anterolaterální oblast stehna u kojenců, u starších pak deltový sval. Délka ochrany po vakcinaci není přesně stanovena, ale odhaduje se na 10 let [86, 44].

Očkovací látka není hrazena ze zdravotního pojištění a její cena se pohybuje okolo 800 Kč [76].

Menveo vakcína patří mezi konjugované vakcíny proti skupinám A, C, W135 a Y. Je konjugována na proteinový nosič, difterický toxoid. Slouží k imunizaci dětí od 2 let a dospělých. K aplikaci je určena jedna dávka v množství 0,5 ml a pro zajištění optimálních hladin protilátek musí být vakcína podána jeden měsíc před vystavením nákazy. Menveo lze podat jako booster dávku po aplikaci jakékoliv vakcíny proti meningokokům. Přetrvávání protilátek po očkování je po dobu 5 let. Vakcína se podává intramuskulárně do deltového svalu [87].

Cena vakcíny se pohybuje okolo 1 400 Kč [76].

Nimenrix je konjugovaná vakcína na proteinový nosič, tetanický toxoid. Je určena k aktivní imunizaci osob od 12 měsíců a dospělých proti meningokokům skupin A, C, W135 a Y. Očkováno je dávkou 0,5 ml do oblasti deltového svalu. U dětí od 12 do 23 měsíců je látka aplikována do anterolaterální strany stehna. Přeočkování touto vakcínou je možné po aplikaci vakcínou Nimenrix nebo po aplikaci jinými konjugovanými či polysacharidovými meningokokovými vakcínami [88].

Cena očkovací látky se pohybuje kolem 1 300 Kč [76].

Poslední dostupnou vakcínou je Bexsero. Je to vakcína proti meningokokům skupiny B, připravovaná technologií rekombinantní DNA, adsorbovaná na hydroxid hlinitý. Očkovací látka je určena pro kojence od 2 měsíců a starší. Kojencům od 2 do 5 měsíců jsou podány tři dávky po 0,5 ml v intervalech minimálně jednoho měsíce. Osoby od 6 měsíců do 10 let jsou očkovány dvěma dávkami po 0,5 ml v odstupu 2 měsíců. Dospívající a dospělí jsou očkováni také dvěma dávkami, ale v intervalech minimálně jednoho měsíce. O očkování nad 50 let nejsou dostupné žádné údaje. Posilující dávky jsou aplikovány do 23 měsíců, u starších osob nebyly tyto dávky dosud stanoveny. Látka je aplikována intramuskulárně do anterolaterální oblasti stehna u kojenců. U starších pak do deltového svalu [89].

Cena vakcíny vychází kolem 2 600 Kč [76].

Tabulka 5- Registrované očkovací látky proti meningokokům v ČR v roce 2016

Název vakcíny, výrobce	Typ vakcíny	Séroskopina	Dostupnost	Věková kategorie	Aplikace	Poznámka
<b>Bexsero</b> , Novartis	Rekombinantní čtyřkomponentní	skupina B	dostupná	Kojenci od 2 měsíců a dospělí	i.m.	
<b>Menveo</b> , Novartis	Konjugovaná čtyřvalentní	skupiny A, C, W135 a Y	dostupná	Děti od 2 let a dospělí	i.m.	Konjugována na difterický protein
<b>Neisvac-C</b> , Baxter AG	Konjugovaná čtyřvalentní	skupiny A, C, W135 a Y	dostupná	Děti od 2 let a dospělí	i.m.	Konjugována na difterický protein
<b>Nimenrix</b> , Pfizer	Konjugovaná čtyřvalentní	skupiny A, C, W135 a Y	dostupná	Osoby od 12 měsíců a dospělí	i.m.	Konjugována na tetanický protein
<b>Menjugate</b> , Novartis	Konjugovaná monovalentní	skupina C	nedostupná	Kojenci od 2 měsíců a dospělí	i.m.	Konjugována na difterický protein

Vysvětlivky: i.m. - intramuskulární podání

Zdroj: [86, 87, 88, 89, 90] (převzato z textů a upraveno do tabulky)

#### 5.8.4.3 Výhody a nevýhody očkování proti meningokokovým nákazám

I přes malou proočkovanosť v ČR je výskyt meningokokových infekcí nízký. Stále ale očkování patří mezi nejspolehlivější ochranu proti závažným IMO. Bohužel neexistuje univerzální vakcína proti všem séroskopinám meningokoků. Lze ale pomocí vhodné kombinace vakcín zajistit prevenci proti většině meningokoků. Jako vhodná kombinace se aplikuje vakcína proti meningokoku B a konjugovaná tetravakcína A, C, Y, W135, které jsou podány v odstupe minimálně 14 dnů. Očkování zaručuje poměrně dlouhodobou ochranu od 3 let až po dobu minimálně 5 let. Cílem vakcinace proti meningokokům je zajistit ochranu jednotlivce, aby byla co nejkompexnější a takto navozená imunita měla co nejdelší trvání [45, 46].

## 5.9 Plané neštovice

Plané neštovice (varicella) jsou vysoce nakažlivé onemocnění postihující převážně děti. Virus planých neštovic zůstává při primoinfekci v organismu a při recidivující infekci se může projevit jako pásový opar (herpes zoster), který je naopak typický pro osoby starší 50 let. Odtud byl virus pojmenován jako varicella-zoster virus (VZV). Onemocnění patří k nejčastějším infekčním nemocem u nás, kdy je infikováno až 90 % dětí ve věku 5 až 10 let. Riziko planých neštovic je velmi vysoké u imunokompromitovaných jedinců a u gravidních žen, u kterých může dojít až k duševní retardaci a k vrozeným malformacím očí či končetin plodu [3, 22].

Plané neštovice byly v roce 1767 Haberden odlišeny od pravých neštovic a prohlášeny za samostatné onemocnění. Až v roce 1925 Kundratitz potvrdil, že jedinci, kteří byli v kontaktu s pacienty s pásovým oparem, byli nakaženi varicellou. Později v roce 1952 byl virus izolován jak u planých neštovic, tak u pásového oparu [6].

### 5.9.1 Etiologie

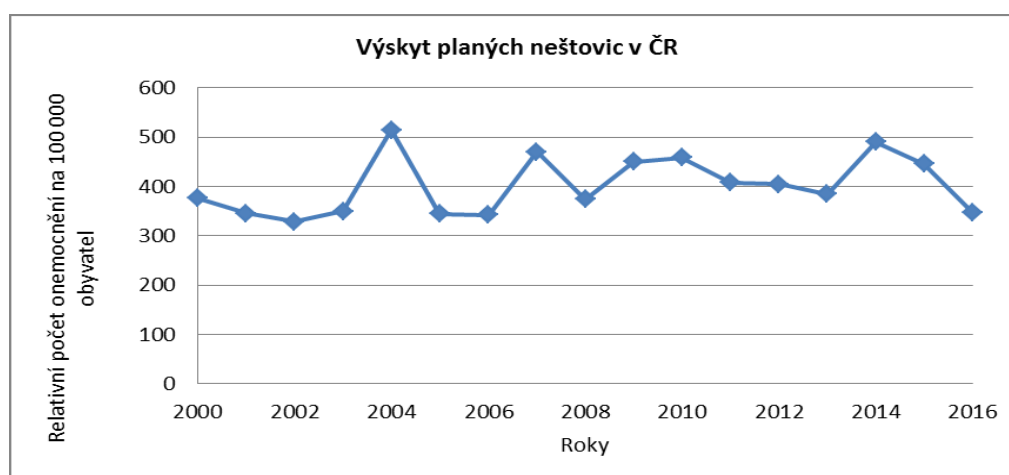
Virus varicella-zoster patří mezi DNA viry, podčeledi *Alfaherpesviridae* a rodu *Varicellovirus*. Lipidové pouzdro viru obsahuje 5 glykoproteinů, z nichž glykoproteiny I-III vyvolávají v organismu imunitní reakci. Infekčním se stává pouze opouzdřený virus. VZV je citlivý na vyschnutí, ether a detergenty. Lze ho kultivovat na lidských embryonálních fibroblastech [22].

### 5.9.2 Epidemiologie

Plané neštovice patří mezi nejčastější infekce v České republice. Největší výskyt planých neštovic je v zimě a z jara. Ročně je hlášeno 35 000 - 50 000 případů v ČR a v poslední době přibývá stále více onemocnění v dospělém věku. Virus se šíří vzduchem kontaminovanými kapénkami již 1 - 2 dny před výsevem prvních puchýřků, dále v průběhu onemocnění z kožních lézí a 4 - 5 dní po vzniku posledních strupů. Přenos je možný také transplacentárně [6, 22, 26].



Graf 4- Výskyt planých neštovic v ČR od roku 2000 do roku 2016



Zdroj: [36, 48] (převzato a upraveno do grafu)

Nejvíce onemocnění během posledních 16 let bylo hlášeno v roce 2004, kdy počet hlášených případů byl 52 487. Další větší vzestup byl v roce 2014 s 51 617 případy. O rok dříve bylo nahlášeno 40 413 onemocnění, z toho 19 567 případů se vyskytovalo u dětí mezi 1. - 4. rokem, 182 případů ve věkové kategorii 25 - 34 let a pouze 5 případů nad 65 let. Podobná situace je i v dalších státech, kde se prozatím plošně neočkuje. První plošné očkování bylo zavedeno v USA, v Evropě se například očkuje v Německu [22, 48].

### 5.9.3 Klinický obraz

Virus planých neštovic po průniku do organismu se množí na sliznicích dýchacích cest. Odtud se dostává lymfatickými cestami do krve zhruba za 4 až 6 dní po nákaze. Dále se replikuje v parenchymatózních orgánech (játra, slezina) a za necelých 15 dní po nákaze, kdy virus koluje ve velkém množství v krevním oběhu a je přítomen také v kůži, se začínají objevovat kožní léze, které trvají ještě následujících 6 dní. Po vymizení příznaků virus přežívá v senzitivních gangliích a za příznivých podmínek může migrovat kolem nervů a vést ke vzniku pásového oparu. Inkubační doba trvá obvykle 14 až 21 dní. Zhruba jeden den před nástupem vyrážky se onemocnění projevuje mírnou bolestí hlavy, zvýšenou teplotou a únavou. Vyrážka se nejčastěji objevuje v obličeji, ve vlasaté části hlavy, trupu a končetinách, doprovázená zvýšenou teplotou. Výsev se může objevit i na sliznicích dutiny ústní, spojivkách a genitálu. Ve většině případů se hojí bez jizev a komplikací. V případě bakteriální infekce stafylokoky nebo streptokoky dochází k impetiginizaci, tvorbě jizev, erysipelu, sepse či rozvoji akutní hemoragické nefritidy. Průběh onemocnění u dospělých bývá mnohem bouřlivější než u dětí. Objevují se vysoké teploty a přidružují se komplikace. Mezi závažné komplikace patří varicelová pneumonie, meningoencefalitida a cerebelární ataxie [22, 26, 47].

## 5.9.4 Vakcinace

Očkování proti planým neštovicím je převážně důležité pro rizikové skupiny obyvatelstva. Profylaxe je možná jak aktivní, tak i pasivní imunizací. Při pasivní imunizaci se podává imunoglobulin, který se získává z lidské plazmy zdravých dárců, jež mají vysokou hladinu protilátek proti VZV. Imunoglobulin se podává do 3 dnů po expozici s nemocným varicellou a jeho protektivní účinnost dosahuje 90 - 100 %. Pasivní imunizace se doporučuje u imunosuprimovaných osob, séronegativních gravidních žen, onkologických pacientů, u novorozenců ohrožených neonatální varicellou a u nedonošenců. Aktivní imunizace je pak vhodná u zdravých dospívajících a dospělých, kteří nebyli infikováni VZV, dále u žen ve fertilním věku a osob často vystavených varicelle, jako je zdravotnický personál, učitelé a rodiče malých dětí. Očkování je kontraindikováno u imunokompromitovaných pacientů podstupujících chemoterapii a u gravidních žen. Ženy, které neprodělaly varicellu lze očkovat nejméně tři měsíce před plánovaným těhotenstvím [22, 26, 47].

### 5.9.4.1 Vývoj vakcín

V roce 1973 začaly první pokusy o výrobu vakcíny proti VZV. Takahashi izoloval virus z neštovic nemocného tříletého japonského chlapce. Virus byl oslaben několikanásobnými pasážemi na lidských a morčecích buňkách. Získaný kmen byl pak pojmenován Oka podle jména chlapce. Kromě monovalentních vakcín byly vyvinuty také kombinované očkovací látky. Jednou z nich je tetravakcína proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím, jejíž aplikace se zahajuje podle platné české legislativy v 15 měsících věku [6, 44].

### 5.9.4.2 Dostupné očkovací látky proti planým neštovicím

Vakcína Varilrix se na českém trhu objevila v roce 2002. Obsahuje živý oslabený virus varicella zoster, který je získaný reprodukci na tkáňové kultuře MRC-5 lidských diploidních buněk. Očkovací látka se používá k imunizaci zdravých osob od 9 měsíců věku. Očkovat lze také rizikové pacienty s leukémií či orgánovou transplantací, ale jen při splnění určitých podmínek. Děti od 9 měsíců a dospělí jsou očkováni dvěma dávkami vakcíny. Druhá dávka je podávána nejméně 6 týdnů po dávce první. Látka se aplikuje subkutánně do oblasti deltového svalu [91].

Očkovací látka není hrazena ze zdravotního pojištění a její cena se pohybuje kolem 1 500 Kč [76].

Mezi kombinované očkovací látky proti planým neštovicím patří Priorix-Tetra. Tato vakcína obsahuje živý oslabený virus proti zarděnkám, příušnicím, spalničkám a planým neštovicím. Oslabený virus varicella, kmene Oka, je vyrobený na lidských diploidních buňkách MRC-5. Očkovací látka je určena pro děti od 11 měsíců do 12 let. Aplikovány jsou dvě dávky, z toho druhá dávka se podává v intervalu mezi 6 týdny až 3 měsíci po dávce první. V případě negativní epidemiologické situace lze očkovat děti už od 9 měsíců věku. Látka se podává subkutánně do horní části paže nebo do anterolaterální oblasti stehna [92].

Vakcína není hrazena ze zdravotního pojištění a její cena je 1 200 Kč [76].

Tabulka 6- Registrované očkovací látky proti planým neštovicím v ČR v roce 2016

Název vakcíny, výrobce	Typ vakcíny	Kmen	Dostupnost	Věková kategorie	Aplikace	Poznámka
Varilrix, GlaxoSmithKline Biologicals	živá atenuovaná monovalentní	kmen Oka	dostupná	děti od 9 měsíců a dospělí	s.c.	
Priorix-Tetra, GlaxoSmithKline Biologicals	živá atenuovaná kombinovaná tetravalentní	k. Schwarz k. RIT 4385 k. Wistar RA k. Oka	dostupná	děti od 11 měsíců do 12 let	s.c.	proti zarděnkám, příušnicím, spalničkám, planým neštovicím
Proquad, Sanofi Pasteur	živá atenuovaná kombinovaná tetravalentní	k. Enders' Edmonston k. Jeryl Lynn k. Wistar RA, Oka/Merck	nedostupná	děti od 12 měsíců a starší	s.c. i.m.	proti zarděnkám, příušnicím, spalničkám, planým neštovicím

Vysvětlivky: s.c. - subkutánní podání, i.m. - intramuskulární podání

Zdroj: [91, 92, 93] (převzato z textů a upraveno do tabulky)

### 5.9.4.3 Výhody a nevýhody očkování proti planým neštovicím

Plané neštovice patří mezi lehčí infekční choroby, ale i tak je očkování pro zdravé jedince a určité rizikové skupiny, např. budoucí matky, velice důležité. Předchází závažným komplikacím především u dospělých, kteří nebyli předtím očkovaní či neprodělali plané neštovice v dětství. Postvakcinační ochrana je poměrně dlouhá, první rok dosahuje asi 97 %, druhý rok po očkování přibližně 85 % a po dalších osmi letech dosahuje 80 %. Očkovací látky lze podat k ochraně osob i po kontaktu s nemocným varicellou, nejpozději však do třech až pěti dnů po expozici. Vakcíny proti planým neštovicím stoprocentně nechrání proti výskytu onemocnění, ale výrazně snižují riziko a chrání před těžkým průběhem. Nevýhodou je vysoká cena očkovacích látek, kterou zdravotní pojišťovny nehradí [26, 47].

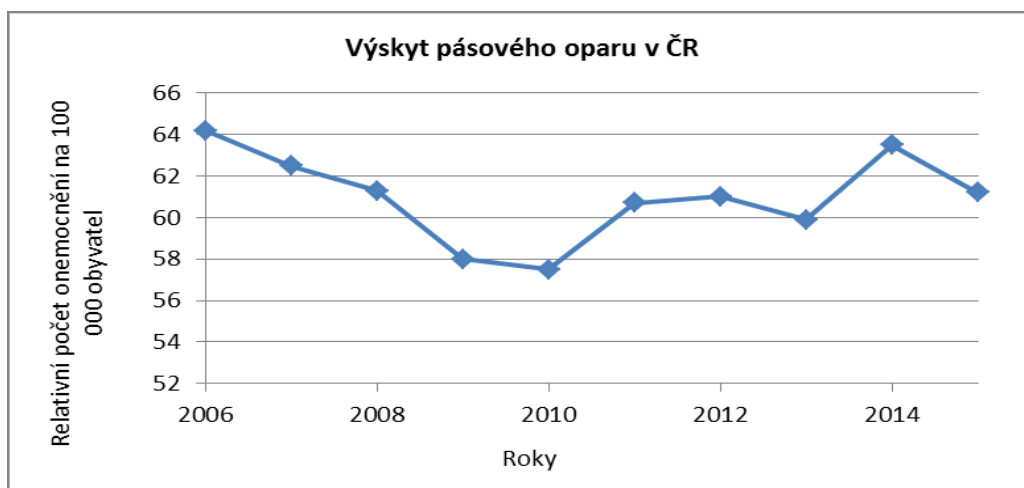
### 5.9.5 Pásový opar (herpes zoster)

Pásový opar je kožní infekce projevující se převážně u starších lidí a u imunosuprimovaných jedinců, kteří v minulosti prodělali plané neštovice. Viry (VZV) uložené v gangliích zadních rohů míšních se při snížení imunity pomnoží a podél nervů se šíří zpět do buněk kůže, kde vyvolávají bolestivou vyrážku a zánět nervů. Nejvíce bývá postižena část hrudníku a horní oblast beder. V méně častých případech nemocní s pásovým oparem mohou po kontaktu u vnímavých jedinců vyvolat varicellu. Onemocnění se většinou objevuje jednou za život, opakovaný výskyt pásového oparu může značit současně probíhající jiné onemocnění např. maligní nádory [22, 44].

Nejběžnější komplikací pásového oparu je postherpetická neuralgie, projevující se úpornou neuropatickou bolestí, která narušuje spánek a každodenní aktivity. Vzácný je zoster ophthalmicus

vedoucí k postižení zraku. Při bakteriální infekci pak může docházet k meningoencefalitidě či myelitidě [22].

Graf 5- Výskyt pásového oparu v České republice od roku 2006 do roku 2015



Zdroj: [36, 48] (převzato a upraveno do grafu)

Výskyt pásového oparu se v ČR pohybuje kolem stálých hodnot. Největší incidence byla zaznamenána v roce 2006 s 6 595 případy. Naopak nejnižší výskyt byl v roce 2010, kdy bylo hlášeno 6 045 onemocnění.

#### 5.9.5.1 Vývoj vakcíny

První snahy o vývoj vakcín proti pásovému oparu byly započaty v 70. letech minulého století. Bohužel, ale neměly dostatečnou účinnost v boji proti onemocnění. Teprve až v roce 2006 byla zaregistrována nová vakcína pod názvem Zostavax. Tato očkovací látka obsahuje živý atenuovaný virus varicella zoster, kmene Oka/Merck, vyrobeného v lidských diploidních buňkách MRC-5. Vakcína je určena k ochraně jedinců nad 50 let věku, kterým je aplikována jedna dávka v množství 0,65 ml subkutánně nebo intramuskulárně do deltového svalu [44, 94].

Očkovací látka není hrazena ze zdravotního pojištění. Cena vakcíny je 4 500 Kč. Některé zdravotní pojišťovny v rámci svých očkovacích programů přispívají na očkovací látku Zostavax až 2 000 Kč [76].

## 5.10 Vzteklna (*rabies*)

Vzteklna patří mezi nebezpečná virová onemocnění přenášená ze zvířat na člověka. Viry postihují centrální nervový systém lidí a zvířat a způsobují závažné encefalomyelitidy končící smrtí. Toto infekční onemocnění je známo už od starověku a vyskytovalo se skoro na všech kontinentech. Aristoteles 300 let př. Kr. nazval smrtící nemoc přenášenou psy jako lyssa. Cornelius Celsus v 1. st. po Kr. pak doporučoval vypálit ránu po pokousání vzteklým psem žhavým železem či kyselinou dusičnou. Tato metoda přetrvávala až do poloviny 20. století. Průkaz původce byl popsán až v roce 1903 Negrim, který objevil v mozcích uhynulých zvířat eozinofilní tělíška, která stanovil jako prvoky. Později bylo zjištěno, že tělíška obsahují ribonukleoprotein viru lyssy. V 50. letech elektronová mikroskopie umožnila objevit virus vztekliny [6, 22].

Česká republika patří mezi země bez výskytu vztekliny, na čemž se podílí plošné očkování volně žijících zvířat [26].

### 5.10.1 Etiologie

Virus vztekliny rodu *Lyssavirus* patří do čeledi *Rhabdoviridae*. Zahrnuje sedm známých genotypů. Typ jedna, známý jako *Lyssavirus*, způsobuje vzteklinu lidí a zvířat. Další příbuzné viry řazené do tohoto rodu je typ 2, označovaný jako *Lagos bat*, izolovaný v Nigérii z netopýra žeroucího ovoce. Typ 3, *Mokola*, způsobuje smrtící onemocnění u psů a koček, typ 4, *Duvenhage*, je získaný z člověka, který zemřel na vzteklinu v jižní Africe. Typ 5 *European bat Lyssavirus 1* byl izolován z evropských hmyzožravých netopýrů a zemřelého člověka v Rusku. Typ 6 *European bat Lyssavirus 2* byl izolován z hmyzožravých netopýrů a infikovaných lidí ve Finsku. Poslední typ 7 *Australian bat Lyssavirus* byl izolován od hmyzožravých netopýrů a netopýrů žeroucích ovoce v Austrálii. Virus vztekliny připomíná tvar lovecké kulky a je ničen slunečním světlem, UV zářením, formaldehydem a detergenty. Kromě nervových tkání lze virus kultivovat také na buňkách ledvin syrských křečků, kuřecích a kachních embryích a lidských diploidních buňkách [6, 22].

### 5.10.2 Epidemiologie

Onemocnění postihuje většinu savců. Mezi citlivá zvířata, která jsou schopna přenášet virus vztekliny na další živočichy i člověka, patří psovité šelmy, jako lišky, psi, vlci, kojoti, dále kočkovité šelmy, netopýři a kunovité šelmy, jako jezevec, tchoř, mýval. Zvířata, která onemocnění dále nešíří a jsou konečným článkem nákazy, jsou hlodavci, vysoká zvěř, skopový dobytek, hovězí dobytek, koně a v neposlední řadě sem patří i člověk. Dříve se v Evropě objevovala městská forma vztekliny, která byla na člověka přenášena toulavými psy. Dnes je známa spíše lesní forma vztekliny, kterou přenášejí divoká zvířata, převážně infikované lišky. Do 80. let 20. století bylo u nás hlášeno přes 1 000 případů onemocnění zvířat virem vztekliny. Později, v roce 1989, bylo u nás zavedeno perorální očkování lišek, a tím došlo k výraznému snížení výskytu vztekliny u divokých zvířat. Od roku 2003 nebyl na našem území hlášen žádný případ zvířecí vztekliny a ani více než 30 let žádný případ lidského onemocnění. Nakažené zvíře bývá převážně zuřivé, vzteklé, může být také přítulné a plaché. K přenosu viru na člověka dochází nejčastěji krví nebo slinami při pokousání

a poškrábání nemocným zvířetem. K nákaze může dojít i transplantací orgánů od osob, které zemřely na nerozpoznanou vzteklinu. Naopak po konzumaci masa nemocného zvířete k přenosu nedochází [22, 26].

### 5.10.3 Klinický obraz

Inkubační doba vztekliny trvá obvykle 30 dní. Může být až 90 dní. Virus se z poraněné kůže dostává do svalových buněk, kde probíhá jeho replikace a infekce nervosvalové ploténky. Odtud se virus šíří periferními nervy do zadních rohů míšních a dále do centrálního nervového systému (CNS). V mozku se virus pomnoží a dále pak postupuje zpět do periferie. Virus vztekliny je prokazatelný v mnoha orgánech, ve slinných a slzných žlázách a v kůži, ne však v krvi. V době postižení CNS se začínají objevovat první příznaky, které zahrnují bolesti v místě poranění, parestezie, bolesti hlavy, nervozita, nespavost a nechutenství. Za dva dny až týden se příznaky začínají zhoršovat. Může se objevit forma zuřivá, kdy nemocný je neklidný, dezorientovaný, škrábe, trpí halucinacemi a hydrofobií. Po několika dnech upadá do kómatu a umírá. Při němé formě je typická horečka, bolesti hlavy, dezorientace, hypertenze, arytmie, oběhové selhání a následná smrt [22].

### 5.10.4 Vakcinace

Očkování proti vzteklině patří podle zákona č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem mezi zvláštní očkování. Vakcinace proti vzteklině se provádí při pokousání nebo poranění zvířetem podezřelým z nákazy. U těchto případů se k očkovací látce přidává hyperimunní antirabický globulin, který podporuje imunitní odpověď daného očkování, protože postvakcinační účinek nastupuje až za 10 dní. Pokud se ale objeví klinické symptomy vztekliny, vakcína se stává neúčinnou. Postexpoziční profylaxe se aplikuje i u osob po zasažení očí, úst či nosu, a to perorální vakcínou určenou pro očkování zvířat. Očkování podle zákona je aplikováno také u fyzických osob, které pracují na pracovištích s vyšším rizikem vzniku vztekliny, jako jsou laboratoře manipulující s virulentními kmeny vztekliny [10, 26].

Očkovácí látka proti vzteklině je doporučována k prevenci všech osob. Nejčastěji to jsou veterináři, hajní, lesní dělníci, osoby pečující o zvířata, zoologové, zaměstnanci jatek, osoby odstraňující mrtvá zvířata a cestovatelé do oblastí se zvýšeným rizikem nákazy [26].

Aktivní imunizace proti vzteklině byla zahájena koncem 19. století. Louis Pasteur, Roux a další spolupracovníci zjistili, že místem replikace viru je CNS, prokázali také, že virulence v odebraném vzorku míchy po 15 dnech klesá. Na základě těchto poznatků byly připraveny první vakcíny. Očkovácí látky se podávaly několik dní po sobě, nejprve byla aplikována suspenze připravená z míchy infikovaného králíka sušená 15 dní, následné dny byly podávány očkovací látky se zvyšující virulencí. Inaktivované vakcíny etherem a fenolem byly pak zavedeny v roce 1911. Všechny vakcíny vyvinuté Pasteurem a používané k očkování více než 70 let (do roku 1953) obsahovaly nervovou tkáň. Nevýhodou těchto vakcín byly postvakcinační encefalitidy. Z tohoto důvodu farmaceutické firmy vyvinuly vysoce purifikované antirabické očkovací látky z inaktivovaných kmenů, které byly kultivovány na lidských fibroblastech, tzv. HDCV vakcíny, na ledvinových

buňkách afrických kočkodanů - Vero buňky (PVRV), na kuřecích fibroblastech (PCECV), nebo na kachních embryonálních buňkách (PDECV) [6, 22, 26].

Protilátky se v organismu začínají objevovat 7. až 14. den po první dávce. Sérokonverze v těchto dnech dosahuje 98 %. Během 28 až 38 dní pak dosahuje 99 - 100 %. Ochranná hladina protilátek po třech základních dávkách přetrvává 2 až 5 let [22, 44].

#### **5.10.4.1 Dostupné očkovací látky proti vzteklině v ČR**

Vakcína Rabipur obsahuje inaktivovaný virus vztekliny kmene Flury LEP, který je pomnožený na purifikovaných buňkách kuřecích embryí. Očkovací látka se používá u všech věkových kategorií. Preexpoziční profylaxe se zahajuje třemi dávkami, které se aplikují v intervalu 0, 7, 21 nebo 28 dní. Přeočkování se obvykle doporučuje každé 2 roky až 5 let. U osob, které pracují s virem vztekliny, se každých 6 měsíců provádí vyšetření protilátek. Postexpoziční profylaxe se zahajuje co nejdříve po možném kontaktu se vzteklinou a k vakcinaci se podává 5 dávek ve dnech 0, 3, 7, 14 a 28. Při jednotném i mnohočetném pokousání či poškrábání, které prostupuje kůží, se současně s vakcínou podává i imunoglobulin v první den vakcinace. Při vysokém riziku nákazy lze postexpozičně vakcínu aplikovat ve schématu 2-1-1, kdy první den je aplikována jedna dávka do pravého deltového svalu a jedna dávka do levého deltového svalu. Následující dávky pak 7. a 21. den. Vakcína se podává intramuskulárně [22, 95].

Maximální úhrada očkovací látky Rabipur ve velikosti balení 1+1x1 ml je 455 Kč. Maximální prodejní cena této vakcíny je 1 002 Kč [96].

Další dostupnou očkovací látkou proti vzteklině je Verorab. Vakcína obsahuje inaktivovaný virus vztekliny kmene WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M, připravený na Vero buňkách. Očkovat touto vakcínou lze děti a dospělé jak preexpozičně tak i postexpozičně. Při preexpozičním očkování se aplikují tři dávky v den 0, 7 a 28 (21). Posilovací dávky jsou podávány dle vyhodnocení míry sérokonverze a rizika. U málo častého rizika se posilovací dávka aplikuje po jednom roce a následná posilovací dávka pak každých 5 let. Při postexpoziční profylaxi se podává pět dávek ve dnech 0, 3, 7, 14 a 28. Vakcína je aplikována intramuskulárně v množství 0,5 ml [97].

Maximální úhrada zdravotní pojišťovny vakcíny Verorab v balení 1+1x0,5ml je 455 Kč. Maximální prodejní cena se pohybuje okolo 1 290 Kč [98].

#### **5.10.4.2 Výhody a nevýhody očkování proti vzteklině**

Očkování proti vzteklině má velký význam u rizikových skupin, které jsou ohroženy zvýšeným přenosem viru vztekliny. Očkovat lze všechny věkové kategorie od 2 měsíců. Výhodou očkovacích vakcín je možnost použití u postexpoziční profylaxe, jež zabraňuje rozvoji klinických symptomů, které při objevení jsou vždy smrtelné. Očkovací látky přispěly i k poklesu nákazy divoké zvěře v ČR a díky tomu na našem území od roku 2003 není hlášen žádný případ zvířecí vztekliny [22, 26].

## 5.11 Pneumokokové nákazy

Pneumokokové infekce patří mezi nejčastější bakteriální nákazy způsobující závažná onemocnění. Nejvíce ohrožené jsou děti do 1 roku, předškolní děti a převážně senioři nad 65 let, u kterých jsou tyto infekce jednou z velkých příčin morbidity a mortality [6, 20].

### 5.11.1 Etiologie

Původcem onemocnění je grampozitivní, nesporulující, aerobní diplokok *Streptococcus pneumoniae*, který byl objeven Louisem Pausteuem na konci 19. století. Faktorem virulence je polysacharidové pouzdro, které chrání bakterii před složkami přirozené imunity. Polysacharidové pouzdro je druhově specifické a na základě jeho složení se stanovuje sérotypizace. V současné době existuje 90 sérotypů, z nichž 23 sérotypů je zodpovědných za 90 % všech lidských nákaz. Závažnost průběhu nemoci závisí na konkrétním sérotypu, např. u dětí je typickým sérotypem vyvolávajícím pneumonie sérotyp 1, u dospělých je nejčastější sérotyp způsobující úmrtí typ 3 [6, 20, 49].

### 5.11.2 Epidemiologie

*Streptococcus pneumoniae* je významný mikrob člověka. Kolonizuje u zdravých lidí nazofarynx a k prvnímu osídlení dochází od 6. měsíce života. Osídlení dosud sterilních dolních cest dýchacích, obličejových dutin a středouší je způsobeno selháním obranných mechanismů, což následně vede k množení mikroba a k vzniku zánětu s edémem a produkcí hlenu [6].

### 5.11.3 Klinický obraz

Na vzniku pneumokokových onemocnění se podílí řada predispozičních faktorů, mezi které se řadí vysoký věk, kouření, alkoholismus, vrozené nebo získané imunodeficiencie, diabetes mellitus, chronická kardiovaskulární, respirační a jaterní onemocnění a v neposlední řadě pacienti s asplenií. Slezina má stěžejní význam v odstraňování pneumokoků z krevního řečiště a její chybění v organismu má za následek 25x vyšší riziko rozvoje těchto onemocnění [6, 50].

*Streptococcus pneumoniae* je příčinou lokálních respiračních infekcí a závažných invazivních pneumokokových onemocnění (IPO).

Mezi lokální infekce se řadí otitidy, sinusitidy, bronchitidy a pneumonie. Nejčastěji diagnostikovanou nákazou jsou akutní otitidy, které postihují především děti do dvou let. Hlavní riziko představují pro postižení sluchu nebo může dojít k přestupu infekce do centrálního nervového systému a rozvoji meningitidy. Závažnější infekce dýchacích cest jsou komunitní lobární pneumonie, které jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtí starších osob hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče. Projevují se vysokou horečkou, dráždivým kašlem, bolestí na hrudi



a dušností. Bývají komplikovány pleurálním výpotkem, empyémem a nekrotickými změnami [6, 49].

Pokud pneumokok pronikne do krevního řečiště, dojde k rozvoji invazivních pneumokokových onemocnění. Mezi nejčastější IPO se řadí pneumonie s pozitivní hemokulturou, sepse, meningitidy, endokarditidy či peritonitidy. Nejvyšší incidence se týká věkové skupiny nad 65 let a malých dětí. Projevy IPO závisí na typu onemocnění a na stavu pacienta. Mezi klinické projevy sepse patří febrilie, tachykardie, tachypnoe, hypotenze a orgánová dysfunkce. Pneumokoková meningitida jako nejzávažnější forma IPO se projevuje bolestí hlavy, poruchou vědomí a meningeálními příznaky jako ztuhlost šíje a neschopnost předklonit hlavu. Nejčastějšími zdroji pneumokokové meningitidy jsou ložiska v ORL oblasti nebo bakteriemie. Následkem velmi často bývá hluchota [49].

Pneumokokové infekce jsou jednou z nejčastějších komplikací chřipky. V roce 1918 dvacet procent úmrtí na pandemickou chřipku bylo způsobeno právě pneumokokovou infekcí [49].

#### **5.11.4 Vakcinace**

Očkování dospělých osob proti pneumokokovým infekcím se týká zejména rizikových skupin s predispozičními faktory. Podle vyhlášky č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, se pravidelně očkují také fyzické osoby umístěné v léčebnách pro dlouhodobě nemocné, v domovech pro seniory, osoby v domovech se zdravotním postižením nebo v domovech se zvláštním režimem [10].

V České republice jsou aktuálně dostupné tři vakcíny proti pneumokokovým infekcím. Od roku 1983 je dostupná 23valentní polysacharidová vakcína pro dospělé, která obsahuje imunizující polysacharidové části bakteriální stěny pneumokoků. Díky negativním účinkům polysacharidové vakcíny u dětí do dvou let, byla vyvinuta v 80. letech minulého století konjugovaná vakcína.

Nejprve v roce 2000 byla zavedena 7valentní konjugovaná vakcína (Prevenar), poté v roce 2009 10valentní vakcína (Synflorix) pro děti od 6 týdnů do dvou let a v roce 2010 13valentní vakcína (Prevenar 13). U konjugované vakcíny dochází k vazbě polysacharidů bakteriální stěny na proteinový nosič, který způsobí kvalitnější imunizační účinek. Diskutovaná byla také konjugovaná vakcína Prevenar 13 pro dospělé, která byla v roce 2011 registrována k prevenci IPO [13, 50].

##### **5.11.4.1 Dostupné očkovací látky a očkovací schémata**

Pneumo 23 je polysacharidová vakcína, která obsahuje 23 kapsulárních antigenů a dosahuje pokrytí přes 90 % pneumokoků. Podává se u dospělých bez omezení věku, nejčastěji u rizikových osob nad 65 let, u oslabených osob, diabetiků, při respiračním a srdečním selhání, u alkoholiků, kuřáků, při srpkovité anémii a po splenektomii. Není indikována u infekcí horních cest dýchacích, jako je např. zánět středního ucha.

Očkovací látka se aplikuje intramuskulárně případně subkutánně v dávce 0,5 ml jednorázově. Přeočkování se doporučuje každých 3 až 5 let. Vakcína je plně hrazena u osob nad 65 let věku. Orientační prodejní cena vakcíny se pohybuje kolem 482 Kč [13, 49, 99, 100].

Prevenar 13 je polysacharidová konjugovaná vakcína obsahující 13 kapsulárních sérotypů, které se váží s nosným proteinem CRM197 a jsou absorbovány na fosforečnan hlinitý. Pokrývá 70 až 80 % výskytu pneumokoků v Evropě. Vakcína se indikuje k prevenci invazivních onemocnění, pneumonií a otitid u dětí od 6 týdnů do 17 let. U dospělých pak k prevenci invazivních onemocnění a pneumonií.

Místo vpichu u dospělých je deltový sval horní části paže a u dětí převážně anterolaterální část stehna. Způsob dávkování se u každé věkové kategorie liší. Dospělí nad 18 let a osoby s predispozičními faktory k invazivním onemocněním jsou očkováni jednou dávkou očkovací látky. U pacientů po transplantaci hematopoetických kmenových buněk se imunizační schéma skládá ze čtyř dávek po 0,5 ml. První dávka se podává 3 až 6 měsíců po transplantaci, další dvě se aplikují s intervalem nejméně jeden měsíc mezi dávkami a poslední čtvrtá 6 měsíců po třetí dávce. Délka ochrany při aplikaci konjugované vakcíny je minimálně 10 let. Maximální úhrada zdravotního pojištění je 998 Kč a je hrazena u třech dávek u dětí do 7. měsíce věku, u přeočkování dětí do 15 měsíce a u odložení přeočkování z důvodu zdravotního stavu pacienta. Orientační prodejní cena se pohybuje kolem 1600 Kč [13, 49, 101, 102].

Při zahájení očkování 23valentní vakcínou, lze po pěti letech aplikovat 13valentní vakcínu. Nejvyšší ochrany proti pneumokokovým nákazám lze však docílit kombinací obou vakcín, kdy se nejprve podává 13valentní konjugovaná vakcína a po 2 až 6 měsících 23valentní polysacharidová vakcína [49, 50].

Synflorix je 10valentní polysacharidová konjugovaná vakcína adsorbovaná na fosforečnan hlinitý. Aplikuje se u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let k prevenci IPO a akutních otitid. Vakcína se podává intramuskulárně do anterolaterální části stehna u kojenců, nebo do deltového svalu paže u malých dětí. Očkovací schéma u dětí do 6 měsíců se skládá obvykle ze třech dávek. První dávka se aplikuje ve 2 měsících věku a následné dávky pak s jednoměsíčním intervalem. Vakcínu lze také aplikovat dvěma dávkami, kdy druhá se podává 2 měsíce po dávce první. Posilovací dávku se doporučuje podávat nejméně 6 měsíců po poslední dávce. Dětem starším 7 měsíců jsou aplikovány dvě dávky očkovací látky a booster dávka se podává 2 měsíce po základní dávce [103].

Zdravotní pojišťovna plně hradí tři dávky u dětí do 7. měsíce věku, u přeočkování dětí do 15. měsíce a u odložení přeočkování z důvodu zdravotního stavu pacienta. Orientační prodejní cena vakcíny se pohybuje kolem 998 Kč [104].

#### **5.11.4.2 Výhody a nevýhody očkovacích látek proti pneumokokům**

Zavedením konjugované vakcíny došlo k výraznému poklesu IPO u dětí do 1 roku a předškolních dětí. Vakcína je vysoce imunogenní jak u dětí, tak u dospělých, má vliv na pokles nazofaryngeálního nosičství a přináší dlouhodobou protekci oproti polysacharidové vakcíně. Konjugovanou vakcínou, je možné očkovat dosud neočkované dospělé osoby nebo dříve očkované polysacharidovou vakcínou.

Naopak nevýhodou konjugované vakcíny je vysoká cena a nižší sérotypové pokrytí než u polysacharidové vakcíny [50].

Očkování proti pneumokokovým infekcím přináší význam v prevenci IPO a komunitních pneumonií. Snižuje rizika komplikací a úmrtí u starších osob, chrání rizikové skupiny obyvatelstva a snižuje zdroje nákazy pro neočkované osoby. V současné době se proočkovanosť proti

pneumokokovým infekcím v ČR pohybuje mezi 80 až 86 %. Na snižování pneumokokových infekcí u starších osob se podílí i zavedení plné úhrady pojišťovnami od 1. 9. 2015 na očkovací látku pro osoby starší 65 let [18, 50].

## 5.12 Černý kašel (pertuse)

Černý kašel neboli dáivý kašel je vysoce infekční bakteriální onemocnění dýchacích cest. Vyskytuje se na celém světě, kde ročně nakazí 30 - 50 milionů lidí. I ve vyspělých evropských zemích jsou stále častěji hlášeny případy tohoto onemocnění. Nejvíce náchylní a největší procento onemocnění tvoří novorozenci a kojenci, kteří se nejčastěji nakazí od členů rodiny. V posledních letech narůstá počet onemocnění i v dospělé populaci, kde bylo toto onemocnění doposud podceňované a podhlášené. Velký nárůst onemocnění na našem území ve vyšší věkové kategorii byl zaznamenán v roce 2013, kdy bylo hlášeno 471 případů u osob mezi 15 až 19 lety z celkového počtu 1 233 případů. V roce 2014 bylo zaznamenáno 2 521 případů onemocnění a o rok později 585 onemocnění [48, 51, 52, 61].

### 5.12.1 Etiologie

Onemocnění způsobuje gramnegativní bakterie *Bordetella pertussis*, která osidluje dýchací cesty a produkuje toxiny. Tyto toxiny porušují řasinkový epitel na povrchu dýchacích cest, výstelku průdušnice a průdušek, a způsobují katarální zánět [61].

### 5.12.2 Klinický obraz

Po uplynutí inkubační doby, která trvá 5 až 21 dní, se onemocnění začíná projevovat katarem horních cest dýchacích. V tomto katarálním stadiu lze obtížně odlišit onemocnění od jiné virové infekce dýchacích cest. Pro paroxysmální stadium je typický kokrhavý záchvatovitý kašel, nejvíce v noci, spojený se zvracením. V následném rekonvalescentním stadiu může docházet k recidivě obtíží v důsledku jiné infekce nebo nespecifických podnětů. Těžký průběh pertuse se může projevit toxickou formou infekce. Objevují se zápalý plic, selhání krevního oběhu, encefalopatie, krvácení do mozku se změnou intelektu a epilepsie. U dospělých má onemocnění mírnější průběh na rozdíl od dětí. Často bývá přítomný dráždivý protrahovaný kašel, který trvá déle než 3 týdny. Neléčení jedinci představují vysoké riziko pro vnímavé kojence [44, 51, 62].

### 5.12.3 Vakcinace

Největší nemocnost černého kašle byla zaznamenána v roce 1956, kdy bylo hlášeno 520,5 případů na 100 000 obyvatel. O dva roky později bylo zavedeno povinné očkování dětí od narození do 6 let celobuněčnou vakcínou. Tím došlo k velkému poklesu výskytu černého kašle u nás. Od roku 2007 pak bylo očkováno hexavakcínou (záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna, žloutenka typu B, onemocnění vyvolaná *Haemophilus influenzae* typu B), která obsahuje acelulární pertusovou složku. Imunita po očkování není celoživotní a poměrně rychle klesá. Proto v roce 2009 bylo zařazeno povinné očkování proti pertusi i u dětí od 10. do 11. roku života, které zajišťuje ochranu po dobu adolescence [52].

Ochrana po očkování se odhaduje mezi 4 až 12 lety. Z tohoto důvodu se v dospělosti minimálně jednou doporučuje provést přeočkování proti pertusi. Očkování v dospělosti v ČR bylo přijato v roce 2011. Nejvhodnější je aplikovat očkovací látku s přeočkováním proti tetanu, převážně u žen, které plánují těhotenství. Očkovat lze také těhotné ženy v třetím trimestru (mezi 28. a 36. týdnem), nebo ženy těsně po porodu. Tím je zajištěna ochrana novorozenců do doby, než mohou být očkováni proti černému kašli, které se zahajuje od 9. týdne věku. Ochranné protilátky přecházejí přes placentu na plod nebo do mateřského mléka. Zároveň i samotná matka je chráněna proti onemocnění a tím také snižuje riziko nákazy neočkovaného novorozence. Očkování je dále doporučováno osobám, které jsou v kontaktu s novorozenci, především rodiče, blízcí příbuzní, chůvy a zdravotníci novorozeneckých a porodnických oddělení [8, 20, 53].

### **5.12.3.1 Dostupné očkovací látky a očkovací schémata**

Vakcinace se provádí jednou dávkou kombinované očkovací látky. Mezi registrované očkovací látky pro dospělé na českém trhu patří Adacel a Boostrix. Aktuálně dostupnou vakcínou je Boostrix. Tato vakcína zahrnuje difterický anatoxin, tetanický anatoxin a acelulární pertusový antigen. Je určena jako posilovací dávka v rámci přeočkování u osob starších 4 let. Jednou dávkou lze přeočkovat i dospělé osoby, které v dětství nebyly očkovány. Jedná se o ročník narození 1957 a starší. Boostrix lze aplikovat i těhotným ženám ve třetím trimestru. Místem intramuskulární aplikace je oblast deltového svalu. Přeočkování touto vakcínou by se mělo provádět každých deset let. Vakcína není hrazena ze zdravotního pojištění a její cena se pohybuje kolem 700 Kč. [8, 76, 105].

Pertusová složka je také součástí očkovacích látek, které jsou určeny k pravidelné vakcinaci dětí, mezi tyto vakcíny patří Hexacima, Infanrix hexa, Infanrix a Boostrix Polio.

Hexacima a Infanrix hexa jsou očkovací látky, které zahrnují pertusový, difterický a tetanický anatoxin, inaktivovaný virus poliomyelitidy, antigen hepatitidy B a polysacharid *Haemophilus influenzae* typu B. Vakcíny jsou aplikovány kojencům od 6. týdne věku. Následné přeočkování se provádí ve 3. a 4. měsíci. Poslední 4. dávka je aplikována do 18. měsíce věku [9, 106, 107].

Očkovací látka Infanrix obsahuje difterický a tetanický anatoxin a tři pertusové antigeny. Vakcína je určena k přeočkování dětí mezi 5. a 6. rokem věku [9, 108].

Poslední dostupnou vakcínou je Boostrix polio. Tato vakcína je aplikována u dětí mezi 10. a 11. rokem věku. Obsahuje pertusový, difterický a tetanický anatoxin a inaktivovaný virus poliomyelitidy [9, 109].

I přes velkou proočkovanosť proti černému kašli se onemocnění stále objevuje z důvodu klesajících hladin protilátek v dospělé populaci. Díky tomu například v Rakousku a Německu zavedli plošné očkování dospělých. V USA se plošně přeočkovávají budoucí matky [51].

## **6. PRAKTICKÁ ČÁST**

### ***6.1 Statistický přehled výdeje jednotlivých očkovacích vakcín z databáze lékáren v Jičíně***

Ke zpracování statistických údajů výdeje očkovacích látek byla použita databáze ze dvou menších soukromých lékáren ve městě Jičín. Jičín leží na severovýchodě Čech v Královéhradeckém kraji, kde žije přes 16 tisíc obyvatel, na které připadá 9 lékáren.

Praktická část je zaměřena na výdej očkovacích látek proti chřipce, klíšťové encefalitidě a virové hepatitidě A. Výdej očkovacích látek (nepovinných) proti dalším onemocněním nebyl v těchto dvou lékárnách zaznamenán.

Ke zpracování byla využita data lékárenského programu během posledních třech let (2014 - 2016). Počty výdejů jednotlivých vakcín proti určitému onemocnění byly rozděleny dle měsíců v každém daném roce. Dále byly do zpracování výsledků zahrnuty i věkové kategorie a pohlaví, kterým byly očkovací látky určeny, a výdeje vakcín lékařům a zdravotnickým zařízením na faktury.

Díky většímu počtu lékáren na menší město a očkovacím látkám, které jsou aplikovány a uhrazeny přímo u poskytovatelů zdravotní péče či spadají do režimu zvlášť účtovaných léčivých přípravků (ZULP), a tudíž nejsou předepisovány na lékařský předpis, jsou výsledná data spíše orientační.

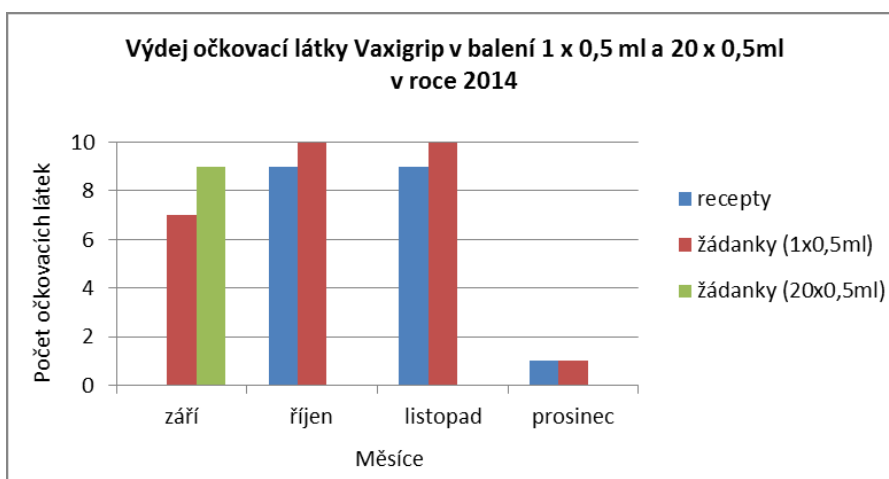
### ***6.2 Zpracování dat***

Data byla zpracována absolutně a procentuálně a následně vyhodnocovala pomocí grafů a tabulek. Ke zpracování byly použity programy jako Microsoft Excel a Microsoft Word.

## 6.3 Výsledky

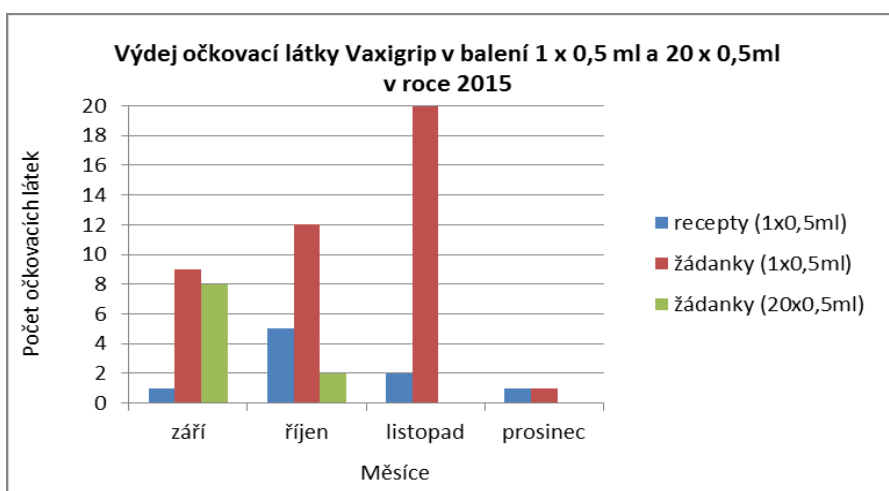
### 6.3.1 Výdej očkovacích látek proti chřipce

Graf 6- Výdej očkovací látky Vaxigrip v roce 2014



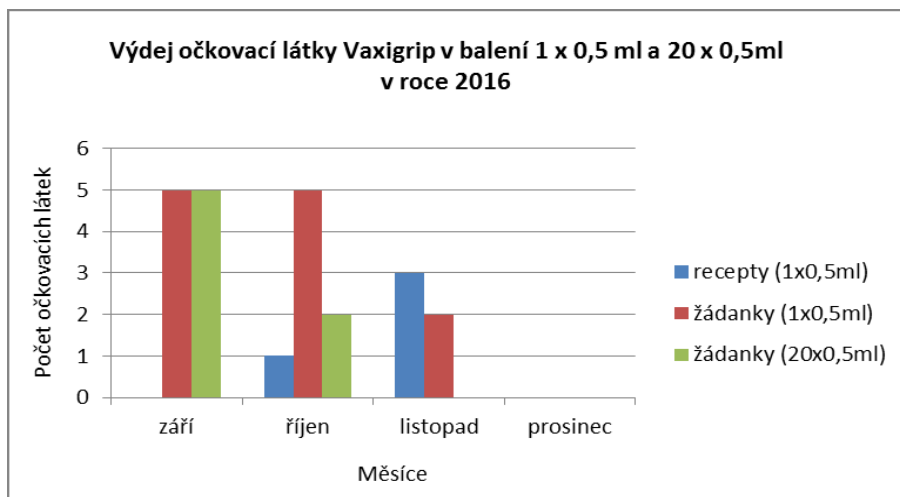
Nejvíce očkovacích látek proti chřipce bylo vydáno v roce 2014. V září na žádanky bylo předepsáno 7 vakcín v balení 1 x 0,5 ml a 9 vakcín v balení 20 x 0,5 ml. Během října a listopadu dosahoval počet vydaných vakcín na žádanky 10 a 10 kusů. Na recepty pak bylo vydáno v těchto měsících 9 a 9 kusů.

Graf 7- Výdej očkovací látky Vaxigrip v roce 2015



Počet výdejů očkovací látky Vaxigrip v roce 2015 v balení 1 x 0,5 ml činil v září 9 kusů, v říjnu 12 kusů a v listopadu 20 kusů. Na žádanky v balení 20 x 0,5 ml bylo vydáno během září a října 8 a 2 kusy. Na recepty nejvíce vakcín bylo předepsáno v měsíci říjnu v počtu 5 kusů.

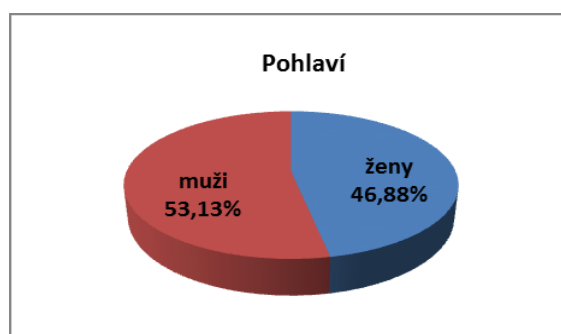
Graf 8- Výdej očkovací látky Vaxigrip v roce 2016



V roce 2016 byl zaznamenán nejnižší počet výdejů očkovacích látek proti chřipce. Na žádanky v měsících září a říjnu počet vydaných Vaxigripů v balení 1 x 0,5 ml činil 5 a 5 kusů. Balení 20 x 0,5 ml bylo vydáno 5 a 2 kusy a nejméně očkovacích látek pak bylo vydáno na lékařský předpis.

Mezi vydanými očkovacími látkami proti chřipce byla i vakcína IDflu 15 v počtu 6 kusů v roce 2014 a vakcína Optaflu v počtu 2 kusy v roce 2015. Obě očkovací látky byly vydány na žádanky lékařům.

Graf 9- Zastoupení pohlaví u vydaných očkovacích látek proti chřipce



Z 32 očkovacích látek (Vaxigrip) vydaných během posledních třech let byla četnost v zastoupení pohlaví přibližně rovnocenná. Počet žen mezi vydanými recepty činil necelých 47 % a počet mužů 53 %.



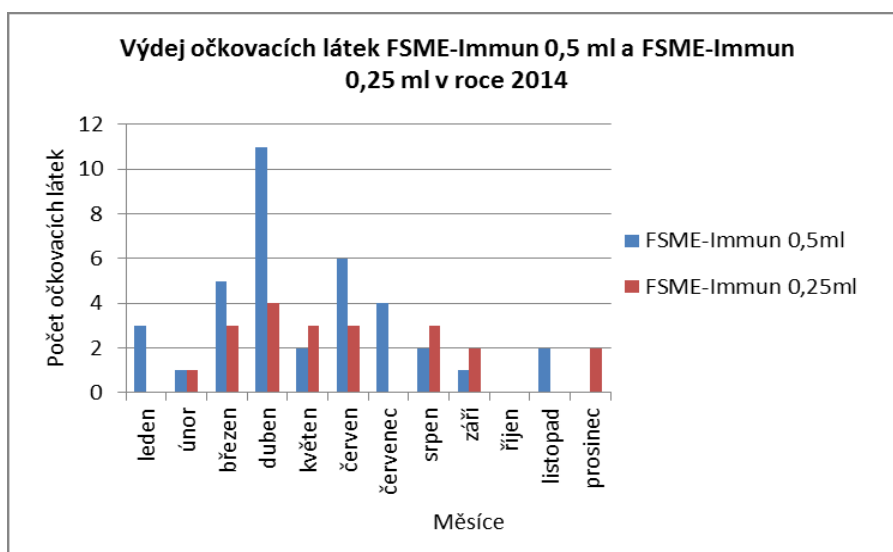
Tabulka 7- Zastoupení věkových skupin u vydaných očkovacích látek proti chřipce

Rok narození	1931 - 1950	1951 - 1970	1971 - 1990	1991 - 2011	Celkem
Ženy	1	8	5	1	15
Muži	4	5	4	4	17
Celkem	5	13	9	5	32
%	15,63	40,63	28,13	15,63	100 %

Nejpočetnější skupinou osob, která byla očkována proti chřipce vakcínou Vaxigrip, byla kategorie lidí narozená v letech 1951 až 1970. Počet osob u této kategorie přesahoval 40 %. Naopak nejméně zastoupená skupina lidí očkována proti chřipce byla věková kategorie narozená v letech 1931 až 1950 a 1991 až 2011. Nejstarší osoba očkována proti chřipce byla narozená v roce 1932 naopak nejmladší osoba očkována vakcínou Vaxigrip byla narozená v roce 2008.

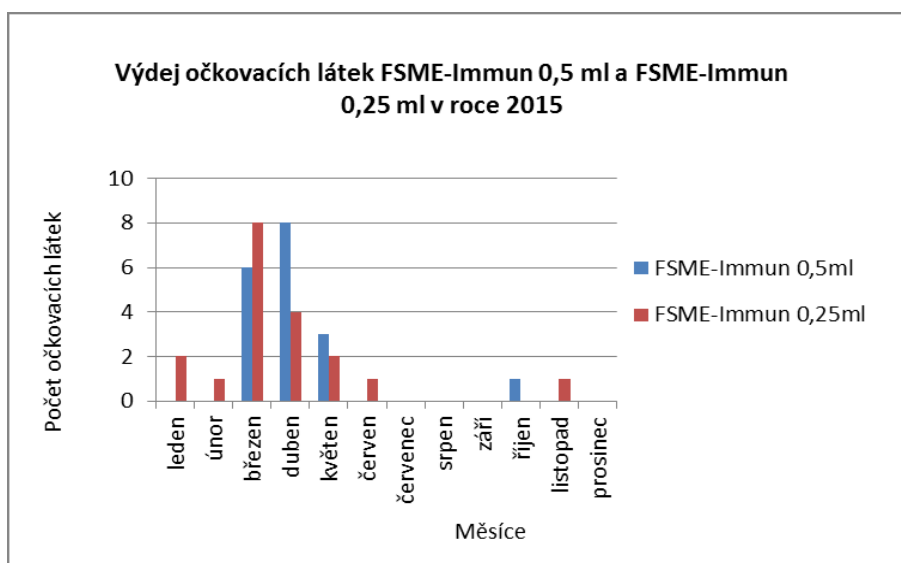
### 6.3.2 Výdej očkovacích látek proti klíšťové encefalitidě

Graf 10- Výdej očkovací látky FSME-Immun v roce 2014



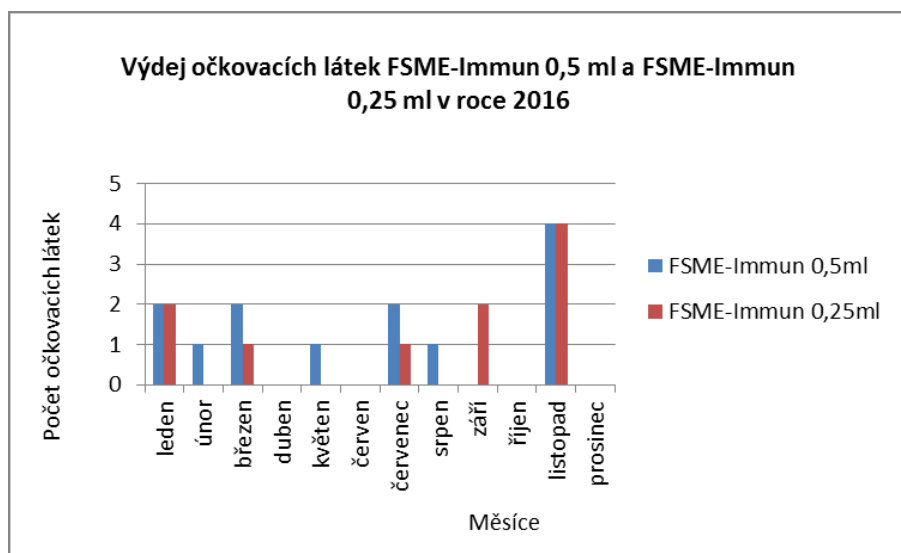
Nejvíce očkovacích látek proti klíšťové encefalitidě pro dospělé bylo vydáno během jarních měsíců. V březnu dosahoval počet vydaných vakcín 5, v dubnu 11 a v červnu 6. Naopak nejmenší počty byly zaznamenány v zimních měsících. Výdej očkovacích látek určených pro děti dosahoval daleko nižších hodnot. Nejvíce jich bylo zaznamenáno v měsíci dubnu, a to v počtu 4 balení.

Graf 11- Výdej očkovací látky FSME-Immun v roce 2015



V roce 2015 počet vydaných vakcín byl o něco nižší než v předešlém roce. Nejvíce výdejů bylo zaznamenáno během března a dubna, kdy počet vydaných očkovacích látek pro dospělé dosahoval 8 balení v měsíci dubnu a 6 balení v měsíci březnu. Vakcíny určené pro děti dosahovaly 8 balení v měsíci březnu a 4 balení v měsíci dubnu.

Graf 12- Výdej očkovací látky FSME-Immun v roce 2016

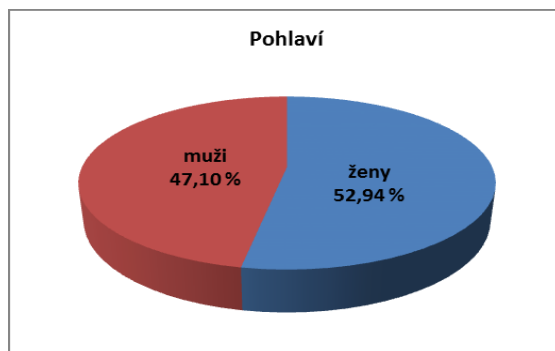


V roce 2016 bylo vydáno nejméně očkovacích látek proti klíšťové encefalitidě za poslední tři roky. Největší počet byl zaznamenán v podzimních měsících, kdy počet výdejů v měsíci listopadu dosahoval 4 balení.

Výdej očkovacích látek proti klíšťové encefalitidě byl zaznamenán pouze na lékařský předpis, nikoli na žádanky lékařům.

Mezi dalšími vydanými vakcínami proti klíšťové encefalitidě byl Encepur pro dospělé. Počet vydaných balení v roce 2015 byly 2 a v roce 2016 5 kusů.

*Graf 13- Zastoupení pohlaví u vydaných očkovacích látek proti klíšťové encefalitidě*



Z celkového počtu 68 vakcín (FSME-Immun 0,5 ml) vydaných za poslední tři roky byla zastoupenost žen o něco málo větší než u mužů. U žen dosahovala necelých 53 % a u mužů 47 %.

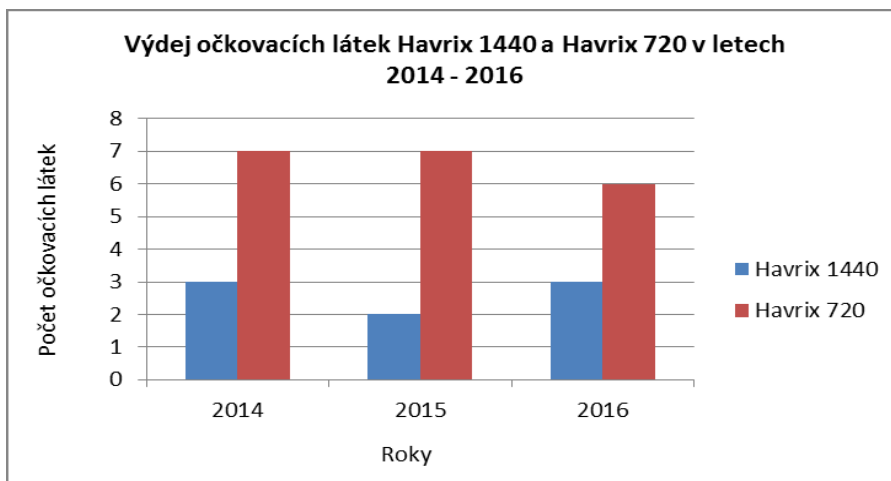
*Tabulka 8- Zastoupení věkových skupin u vydaných očkovacích látek proti klíšťové encefalitidě*

Rok narození	1938 - 1953	1954 - 1969	1970 - 1985	1986 - 2001	Celkem
<b>Ženy</b>	9	9	6	11	35
<b>Muži</b>	8	7	11	7	33
<b>Celkem</b>	17	16	17	18	<b>68</b>
<b>%</b>	<b>25,00</b>	<b>23,53</b>	<b>25,00</b>	<b>26,47</b>	<b>100 %</b>

Zastoupení věkových skupin u vydaných očkovacích látek (FSME-Immun 0,5 ml) byla přibližně rovnocenná. Nejvíce vydaných vakcín bylo zaznamenáno u věkové kategorie 1986 až 2001, kdy počet dosahoval 18 balení (26,47 %). Naopak nejméně očkovacích látek bylo vydáno u věkové kategorie 1954 až 1969, kdy bylo zaznamenáno 16 výdejů (23,53 %).

### 6.3.3 Výdej očkovacích látek proti virové hepatitidě A

Graf 14- Výdej očkovacích látek Havrix 1440 a Havrix 720 v letech 2014 - 2016

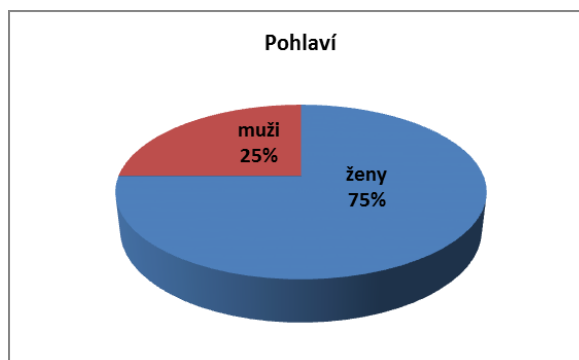


Nejvydávanější vakcínou za zvolené období byl Havrix 720. Počet vydaných vakcín dosahoval 7 balení v roce 2014 a 2015. V roce 2016 pak o jedno balení méně. Nejvíce těchto vakcín bylo předepsáno v jarních měsících od března do června, kdy bylo zaznamenáno 17 balení během posledních třech let. Pouze 3 balení pak byla vydána od září do prosince.

Výdej očkovací látky Havrix 1440 byl daleko nižší než u předchozí zmiňované vakcíny. Počet těchto vydaných vakcín během třech let dosahoval 8 balení. Nejvíce jich bylo naopak vydáno v podzimních a zimních měsících od září do ledna.

Očkovací látky proti hepatitidě A byly předepisovány pouze na lékařský předpis. Výdej na žádanky lékařům nebyl zaznamenán.

Graf 15- Zastoupení pohlaví u vydaných očkovacích látek proti virové hepatitidě A



Z 8 vydaných očkovacích látek Havrix 1440 pro dospělé bylo nejvíce zastoupeno žen, v množství 75 %. Muži pak byli zastoupeni v počtu 25 %.

*Tabulka 9- Zastoupení věkových skupin u vydaných očkovacích látek proti virové hepatitidě A*

<b>Rok narození</b>	<b>1938 - 1953</b>	<b>1954 - 1969</b>	<b>1970 - 1985</b>	<b>1986 - 2001</b>	<b>Celkem</b>
<b>Ženy</b>	0	0	1	5	6
<b>Muži</b>	0	1	0	1	2
<b>Celkem</b>	0	1	1	6	<b>8</b>
<b>%</b>	<b>0</b>	<b>12,5 %</b>	<b>12,5 %</b>	<b>75 %</b>	<b>100 %</b>

Nejvíce vydaných očkovacích látek (Havrix 1440) bylo zaznamenáno u mladší věkové kategorie 1986 - 2001, kdy počet dosahoval 6 osob (75 %).

## 7. DISKUSE

Očkování má a bude mít velký význam v ochraně našeho zdraví před infekčními nemocemi. S vývojem nových metod se snižují rizika a nežádoucí účinky vakcín, zkoumají se nové aplikační formy a zvyšuje se bezpečnost očkovacích látek, která byla a je stále více probírána mezi laickou veřejností. Tento negativní postoj k očkování v posledních desetiletích způsobil nový nárůst téměř eradikovaných onemocnění. Konkrétním příkladem byla epidemie spalniček, která vypukla v Německu v roce 2009, kdy bylo touto nemocí nakaženo 1 200 dětí, a o pár let později ve Francii touto chorobou onemocnělo 10 000 lidí. Objevují se názory odpůrců a vznikají antivakcinační kampaně, které se opírají o mylné informace, jimiž pak zkreslují názor veřejnosti [4, 20].

Z různých informačních zdrojů se pak dočteme zprávy o zahlcování imunity očkováním, o přidávaných adjuvancích, které poškozují zdraví, o hliníkových solích způsobujících u dětí autismus, o omezování očkování proti pertusi z důvodu vedlejších účinků po očkování celobuněčnou vakcínou, či o zbytečnosti očkování z důvodu sníženého výskytu či vymýcení některých infekčních nemocí. Právě již zmíněný autismus je stále více probíraným tématem hlavně u matek, které se díky tomuto názoru mnohdy rozhodnou své dítě neočkovat. Myšlenka, že povinné očkování způsobuje autismus u dětí, byla poprvé vyslovena britským lékařem dr. Andrewem Wakefieldem v roce 1998. Na základě těchto dohadů bylo provedeno několik vědeckých studií, které vyvracejí souvislost autismu s vakcínami obsahujícími sloučeniny hliníku. Dokonce se neprokázalo ani vyšší riziko rozvoje onemocnění u očkovaných dětí s rodinnou anamnézou. I přes velmi malé množství solí hliníku v očkovacích látkách může být vidět nárůst autismu v některých zemích. Příčina není zcela známa, ale předpokládá se velký vliv genetické predispozice [4, 20, 54].

Neočkovaní jedinci jsou nebezpeční nejen pro sebe, ale také pro celou populaci, hlavně pro imunokompromitované osoby, které nemohou být očkováni z důvodu porušené přirozené imunity. Poslední dobou můžeme na našem území pozorovat i mírný nárůst infekčních nemocí, jako je černý kašel či tuberkulóza, z důvodu zvýšeného počtu přistěhovalců. Mezi imigranty byl pozorován i vyšší výskyt hepatitid A, B a C, nebo malárie [55].

Vývoj očkovacích látek jde stále více dopředu. Snahou je vytvořit vakcíny proti onkologickým onemocněním, jako je karcinom plic nebo rakovina prsu, nebo vakcíny proti HIV. V blízké budoucnosti se budeme moci setkat např. s vakcínami proti hepatitidě typu C, u kterých nyní probíhají klinické zkoušky, a které jsou založené na hypotéze, že T buňkami zprostředkovaná imunita může sama zabránit chronické VHC. Další vakcíny blízké budoucnosti jsou univerzální vakcíny proti chřipce, které by řešily variabilitu chřipkových kmenů díky M2 proteinu. Tento transmembránový protein způsobuje fúzi viru s buněčnou membránou a uvnitř viru plní funkci protonového kanálu, čímž okyseluje vnitřní prostředí viru během uvolnění nukleové kyseliny [20, 56, 110, 111, 112].

Setkat se budeme moci i s novou vakcínou proti lymfské borelióze. Bakterie rodu *Borrelia* má několik druhů, což je nevýhodou pro vývoj očkovacích látek. Existuje vakcína proti *Borrelia burgdorferi*, která byla využívána na americkém kontinentu, ale díky nežádoucím účinkům byla v roce 2002 stažena z trhu ve Spojených státech. V Evropě tato vakcína nebyla registrována z důvodu výskytu jiných druhů, jako *Borrelia afzelii* a *Borrelia garinii*. Možnost řešení spočívá v chimérických vakcínách, které jsou schopné vyvolat tvorbu protilátek proti různým druhům [57, 113, 114].

Za zmínku stojí i očkovací látky proti neinfekčním nemocem, jako je vakcína proti zubnímu kazu a vakcína proti kouření. Vakcína proti zubnímu kazu by se měla aplikovat v tekutém stavu na povrch zubu, kde by působila proti bakterii *Streptococcus mutans*. Vakcína proti kouření by pak měla v organismu vytvářet protilátky proti nikotinu, které by zabraňovaly vstupu nikotinu do mozku, kde dochází ke vzniku dopaminu, který způsobuje blažené pocity [58, 115, 116].

V budoucnosti se budeme moci setkat s novými typy zpracování očkovacích látek např. DNA vakcínami, které po vložení do hostitelské buňky kódují antigen patogenní částice, a tím vzniká konkrétní protein, který stimuluje imunitní odpověď. Takto mohou být zpracovány již výše zmíněné vakcíny proti hepatitidě C, HIV, nebo chřipce [59].

Proočkovanost u doporučeného očkování dětí se zvyšuje, na čemž se převážně podílí edukace rodičů. Jedná se hlavně o očkování proti pneumokokům a rotavirům, která nejsou zahrnuta mezi povinná očkování. Jiná situace nastává u dospělých, kteří často považují doporučená očkování za zbytečné. Nejsou dostatečně informováni o možnostech výběru a charakteru očkovacích látek. Na nižší proočkovanosti dospělých se podílí i vysoké ceny vakcín, které v mnohých případech nejsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění. Proto řada pojišťoven, aby zvýšila proočkovanost, nabízí programy prevence infekčních onemocnění, díky kterým přispívá na určité typy očkovacích látek [20].

Mezi doporučená očkování dospělé populace v České republice patří očkování proti chřipce, papilomavirovým infekcím, hepatitidě typu A, klíšťové encefalitidě, vzteklině, planým neštovicím, meningokokovým a pneumokokovým infekcím, černému kašli či pásovému oparu [13].

Očkování proti chřipce je převážně doporučováno osobám starším 60 let, pacientům s chronickým kardiovaskulárním a neurologickým onemocněním, s onemocněním respiračního traktu, diabetikům, zdravotnickému personálu, nebo lidem umístěným v domovech důchodců či v léčebnách dlouhodobě nemocných. Podle statistických dat, vyhodnocených v rámci experimentální části této práce, bylo ve dvou vybraných lékárnách v Jičíně vydáno nejvíce vakcín (Vaxigrip) od září do prosince v roce 2015, a to v balení 1x0,5 ml 51 kusů a v balení 20x0,5 ml 10 kusů. Naopak nejméně očkovacích látek bylo vydáno v roce 2016, a to pouze 16 kusů v balení 1x0,5 ml. Nejvíce zastoupenou věkovou kategorií očkovanou proti chřipce byly osoby nad 45 let. Nejméně vydaných vakcín pak bylo u pacientů nad 60 let, u kterých by se předpokládal počet vydaných očkovacích látek nejvyšší. Navíc v zemích jako Holandsko, Velká Británie, Francie nebo Španělsko dosahuje proočkovanost seniorů až kolem 70 % [2].

Vakcinace proti klíšťové encefalitidě je doporučována osobám vyskytujícím se často ve volné přírodě a v rizikových oblastech. Nejvíce očkovacích látek proti klíšťové encefalitidě bylo v lékárnách v Jičíně vydáno v roce 2014. Počet vydaných vakcín tento rok (FSME-Immun 0,5 ml) činil 37 balení. Nejméně jich pak bylo vydáno v roce 2016. Vakcíny byly předepisovány průběžně během celého roku a zastoupení věkových kategorií bylo ve všech skupinách rovnocenné. Klíšťová encefalida patří mezi nákazy s nejvyšším výskytem na území ČR v rámci celé EU. I přesto nepatříme mezi země s největší proočkovaností proti této nemoci, jako je např. Rakousko. Nejvíce je ohrožena starší populace, u které proočkovanost dosahuje značně nižších hodnot než u mladší věkové kategorie [2].

Posledními častěji vydávanými vakcínami ve vybraných lékárnách v Jičíně byly očkovací látky proti hepatitidě A. Tyto očkovací látky jsou doporučovány všem osobám, které se nacházejí a pracují v oblastech se zvýšeným rizikem nákazy. Jedná se o zdravotnický personál, pracovníky

azylových domů, osoby pracující v odpadovém hospodářství či pacienti s onemocněním jater nebo ledvin. Očkovacích látek proti hepatitidě A bylo vydáno ze všech hodnocených vakcín nejméně. Počet těchto vakcín (Havrix 1440) činil 8 balení za poslední tři roky. Nejvíce jich bylo předepsáno u věkové kategorie do 30 let. Větší počet byl pak vydán u očkovací látky Havrix 720, kde počet balení dosahoval 20 kusů za tři roky.

Počet vydávaných očkovacích látek v lékárnách je poměrně nízký. Řada vakcín je dostupná i v ordinacích praktických lékařů, kteří mnohdy odebírají vakcíny přímo od zástupců firem.

Česká republika nepatří mezi země s vysokou proočkovanosť doporučenými vakcínami oproti ostatním zemím Evropy. Může se na tom podílet již výše zmíněná nízká edukace dospělé populace, antivakcinační kampaně, pasivní přístup lékaře, malé množství propagačních materiálů nebo vysoké ceny očkovacích látek.



## 8. ZÁVĚR

Očkování je a bude vždy nejdůležitější prevencí v boji proti infekčním, a v budoucnu možná i neinfekčním, onemocněním, jako jsou například onkologická onemocnění. Význam očkování nespočívá jenom v individuální ochraně, ale také v kolektivní ochraně, pokud je proočkovanost populace vysoká. Tím je zajištěna i ochrana některých neočkovaných imunodeficientních jedinců. V posledních letech je kolektivní imunita velice důležitá, vzhledem ke snižující se proočkovanosti populace, na čemž se převážně podílejí odpůrci očkování [22].

V současné době existuje řada doporučených očkovacích látek pro dospělé. Patří mezi ně vakcíny proti chřipce, papilomavirovým infekcím, hepatitidě typu A, klíšťové encefalitidě, vzteklině, planým neštovicím, meningokokovým a pneumokokovým infekcím, černému kašli či pásovému oparu. Ze statistického vyhodnocení jsou v lékárnách vydávány převážně očkovací látky proti chřipce, klíšťové encefalitidě a virové hepatitidě A. Očkovat se hlavně nechává mladší až střední věková kategorie. U starších lidí je proočkovanost na nízkých hodnotách.

Očkování nepovinnými vakcínami u dospělé populace nedosahuje příliš vysokých hodnot, jak by se předpokládalo, vzhledem k jeho přínosu. Naopak vysokou úroveň povinných očkování se řadíme mezi vyspělé země Evropy a světa. Cílem práce bylo poukázat na jednotlivé možnosti očkovacích látek, které dnešní doba u dospělé populace nabízí. Každý člověk, na základě získaných informací ze strany lékaře či jiného odborníka, by se měl nakonec sám rozhodnout, které z doporučených očkování má pro něj význam a které je pro něj důležité, obzvláště pokud spadá do některé z rizikových skupin. Vytvírající se věda a medicína sebou přináší neustále nové poznatky z oblasti vakcinace, které vedou ke snižování nežádoucích účinků a vývoji nových typů očkovacích látek.

Přínos očkování vždy bude převyšovat nad jeho rizikem.

## 9. POUŽITÉ ZKRATKY

CIN	Cervikální intraepiteliální neoplazie
H	Povrchový antigen hemaglutinin
HPV	Human papilloma virus, Lidský papilomavirus
HR-HPV	High risk-Human papilloma virus, Vysoce rizikový lidský papilomavirus
i. m.	Intramuskulární podání
IMO	Invazivní meningokoková onemocnění
IPO	Invazivní pneumokoková onemocnění
KE	Klíšťová encefalitida
LR-HPV	Low risk-Human papilloma virus, Nízce rizikový lidský papilomavirus
N	Povrchový antigen neuraminidáza
OMP	Outer membrane proteins, Vakcíny z proteinů zevní buněčné membrány
s. c.	Subkutánní podání
VHA	Virová hepatitida typu A
VHB	Virová hepatitida typu B
VHC	Virová hepatitida typu C
VLP	Virus like particles, Viru podobná částice
VZV	Virus varicella-zoster
WHO	World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

## 10. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1- Registrované očkovací látky proti chřipce v ČR v roce 2016 .....	19
Tabulka 2- Registrované a dostupné očkovací látky proti HPV v České republice v roce 2016 .....	23
Tabulka 3- Registrované a dostupné očkovací látky proti VHA v ČR v roce 2016.....	29
Tabulka 4- Registrované a dostupné očkovací látky proti klíšťové encefalitidě v ČR v roce 2016...	34
Tabulka 5- Registrované očkovací látky proti meningokokům v ČR v roce 2016.....	39
Tabulka 6- Registrované očkovací látky proti planým neštovicím v ČR v roce 2016.....	43
Tabulka 7- Zastoupení věkových skupin u vydaných očkovacích látek proti chřipce .....	57
Tabulka 8- Zastoupení věkových skupin u vydaných očkovacích látek proti klíšťové encefalitidě..	59
Tabulka 9- Zastoupení věkových skupin u vydaných očkovacích látek proti virové hepatitidě A ...	61

## 11. SEZNAM GRAFŮ

Graf 1- Incidence a mortalita karcinomu děložního hrdla v ČR v období (1977 - 2014).....	21
Graf 2- Výskyt virové hepatitidy A v ČR v období od roku 2000 do roku 2016.....	26
Graf 3- Výskyt klíšťové encefalitidy v ČR.....	32
Graf 4- Výskyt planých neštovic v ČR od roku 2000 do roku 2016.....	41
Graf 5- Výskyt pásového oparu v České republice od roku 2006 do roku 2015.....	44
Graf 6- Výdej očkovací látky Vaxigrip v roce 2014.....	55
Graf 7- Výdej očkovací látky Vaxigrip v roce 2015.....	55
Graf 8- Výdej očkovací látky Vaxigrip v roce 2016.....	56
Graf 9- Zastoupení pohlaví u vydaných očkovacích látek proti chřipce.....	56
Graf 10- Výdej očkovací látky FSME-Immun v roce 2014.....	57
Graf 11- Výdej očkovací látky FSME-Immun v roce 2015.....	58
Graf 12- Výdej očkovací látky FSME-Immun v roce 2016.....	58
Graf 13- Zastoupení pohlaví u vydaných očkovacích látek proti klíšťové encefalitidě.....	59
Graf 14- Výdej očkovacích látek Havrix 1440 a Havrix 720 v letech 2014 - 2016.....	60
Graf 15- Zastoupení pohlaví u vydaných očkovacích látek proti virové hepatitidě A.....	60

## 12. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1- Vývoj karcinomu děložního hrdla způsobený HPV infekcí.....	21
-----------------------------------------------------------------------	----

## 13. POUŽITÁ LITERATURA

1. Význam očkování. *Vakciny.net* [online]. Praha: Marek Petráš, 2016 [cit. 2017-03-07]. Dostupné z: [http://www.vakciny.net/principy\\_ockovani/pr\\_01.html](http://www.vakciny.net/principy_ockovani/pr_01.html)
2. MAĎAR, R. Mýty, polopravdy a lži o očkování nesmí ovlivnit kvalitu preventivní péče. *Medicína pro praxi*. Solen, 2014, 11(5), s. 204-206.
3. Meningokok. *Daniel Dražan* [online]. 2013 [cit. 2017-03-13]. Dostupné z: <https://sites.google.com/a/danieldrazan.cz/danieldrazan-cz/ockovani/meningokok>
4. TREBICHAŤSKÝ, I. Odpůrci očkování. *Pediatric pro praxi*. Solen, 2016, 17(1), s. 13-15.
5. DÁŇOVÁ, J. a J. ČÁSTKOVÁ. *Očkování v České republice*. Praha: Triton, 2008. ISBN 978-80-7387-122-2.
6. BERAN, J., J. HAVLÍK a V. VONKA. *Očkování minulost, přítomnost, budoucnost*. Praha: Galén, 2005. ISBN 80-7262-361-3.
7. ČÁSTKOVÁ, J. Očkování v ČR. *Státní zdravotní ústav* [online]. Praha: 2014 [cit. 2017-03-09]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/vakciny/ockovani-stanovenych-skupin-populace>
8. CHLÍBEK, R. Co nového přinesl rok 2011 v očkování? *Medicína pro praxi*. Solen, 2012, 9(2), s. 57-61.
9. ČÁSTKOVÁ, J. Očkovací kalendář v ČR. *Státní zdravotní ústav* [online]. Praha, 2014 [cit. 2017-03-09]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/vakciny/ockovaci-kalendar-v-cr?highlightWords=o%C4%8Dkov%C3%A1n%C3%AD>
10. *Portál veřejné správy* [online]. Praha: Ministerstvo vnitra, 2017 [cit. 2017-03-09]. Dostupné z: <https://portal.gov.cz/app/zakony/zakonPar.jsp?idBiblio=63208&nr=537~2F2006&rpp=15#local-content>
11. Jde mi o povinné očkování dětí v ČR, respektive mám obavu, zda-li mi při nesplnění této povinnosti Vám hrozí vězení. K.P. *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. Praha, 2007 [cit. 2017-03-09]. Dostupné z: [http://www.mzcr.cz/dokumenty/jde-mi-o-povinne-ockovani-deti-v-cr-respektive-mam-obavu-z\\_3245\\_1346\\_1.html](http://www.mzcr.cz/dokumenty/jde-mi-o-povinne-ockovani-deti-v-cr-respektive-mam-obavu-z_3245_1346_1.html)
12. CHLÍBEK, R. Proč se nechat očkovat. *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. Praha: 2013 [cit. 2017-03-09]. Dostupné z: [http://www.mzcr.cz/dokumenty/proc-se-nechat-ockovat\\_8221\\_114\\_1.html](http://www.mzcr.cz/dokumenty/proc-se-nechat-ockovat_8221_114_1.html)
13. PETRÁŠ, M. *Průvodce očkováním*. Praha: Raabe, 2011. ISBN 978-80-86307-86-2.

14. KAPLA, J. Chřipka. *Medicína pro praxi*. Solen, 2009, 6(1), s. 14-16.
15. FOJTŮ, H. Chřipka a sezonní respirační onemocnění. *Praktické lékárenství*. Solen, 2010, 6(5), s. 250-254.
16. HAVLÍČKOVÁ, M. Jsme ohroženi pandemií chřipky? *Medicína pro praxi*. Solen, 2008, 5(2), s. 60-61.
17. KYNČL, J. a M. HAVLÍČKOVÁ. Chřipka - opomíjené preventabilní onemocnění. *Medicína pro praxi*. Solen, 2011, 8(9), s. 351-353.
18. TICHÝ, O. *Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky* [online]. Praha: 2015 [cit. 2017-03-12]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/vyhledavani?queryText=o%C4%8Dkov%C3%A1n%C3%AD>
19. KYNČL, J. Očkování proti chřipce. *Státní zdravotní ústav* [online]. Praha: 2016 [cit. 2017-03-13]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/prevence/ockovani-proti-chripce-4?highlightWords=o%C4%8Dkov%C3%A1n%C3%AD+proti+ch%C5%99ipce>
20. BLECHOVÁ, Z. Význam očkování proti infekcím v ordinaci praktického lékaře. *Medicína pro praxi*. Solen, 2013, 10(1), s. 12-15.
21. VYHNÁNKOVÁ, L. Chřipka a nachlazení - prevence a léčba. *Praktické lékárenství*. Solen, 2014, 10(1), s. 16-19.
22. BERAN, J., J. HAVLÍK et al. *Lexikon očkování*. Praha: Maxdorf, 2008. ISBN 978-80-7345-164-6.
23. KYNČL, J. a M. HAVLÍČKOVÁ. Chřipka je preventabilní onemocnění. *Medicína pro praxi*. Solen, 2013, 10 (8-9), s. 279-281.
24. NEČAS, J., L. BARTOŠÍKOVÁ, V. PERLÍK et al. Prasečí (mexická) H1N1 chřipka - epidemiologie, diagnostika, terapie. *Praktické lékárenství*. Solen, 2009, 5(5), s. 229-232.
25. CHLÍBEK, R. Chřipka, novinky v diagnostice, léčbě a prevenci. *Medicína pro praxi*. Solen, 2006, 1(1), s. 20-22.
26. PETRÁŠ, M. a I. K. LESNÁ. *Manuál očkování 2010*. 3. vyd. Praha: Petráš, 2010. ISBN 978-80-254-5419-0.
27. Optaflu: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000758/WC500046957.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000758/WC500046957.pdf)
28. PORŠOVÁ, M., J. PORŠ, I. KOLOMBO et al. Lidský papilomavirus. *Medicína pro praxi*. Solen, 2008, 5(5), s. 218-223.

29. SLÁMA, J. Očkování proti HPV. *Klinická farmakologie a farmacie*. Solen, 2008, 22(4), s. 153-155.
30. CHLÍBEK, R., J. SMETANA a V. BOŠTÍKOVÁ. Současnost registrovaných HPV vakcín. *Klinická farmakologie a farmacie*. Solen, 2010, 24(1), s. 20-24.
31. NOVÁČKOVÁ, M. Kdy doporučit pacientce očkování proti HPV? *Interní medicína pro praxi*. Solen, 2009, 11(9), s. 425-426.
32. FAIT, T., E. HAMŠÍKOVÁ, L. JANÁČKOVÁ et al. *Očkování proti lidským papilomavirům*. Praha: Maxdorf, 2009, s. 118. ISBN 978-80-7345-204-9.
33. PETRÁŠ, M. Ochrana očkováním proti virovým hepatitidám. *Praktické lékárenství*. Solen, 2008, 4(1), s. 9-14.
34. CHALUPA, P. Novinky v infekční hepatologii. *Medicína pro praxi*. Solen, 2009, 6(6), s. 300-302.
35. DŽUPOVÁ, O. a D. TOMÍČKOVÁ. Chřipka a její komplikace. *Remedia* [online]. Praha: 2012(4) [cit. 2017-03-13]. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2012/4-2012/Chripka-a-jeji-komplikace/e-1dQ-1kd-1kw.magarticle.aspx>
36. Infekce v ČR - EPIDAT. Státní zdravotní ústav [online]. [cit. 2017-03-13]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2007-2016-relativne>
37. ČÁSTKOVÁ, J. Chraňte se před virovou hepatitidou A. *Státní zdravotní ústav* [online]. Praha, 2008 [cit. 2017-03-13]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/prevence/predejete-virove-hepatitide-a>
38. CHLÍBEK, R., J. SMETANA a B. ČEČETKOVÁ. Současnost očkování proti virovým hepatitidám. *Zdraví Euro - Postgraduální medicína* [online]. Mladá fronta, 2009 [cit. 2017-03-13]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/soucasnost-ockovani-proti-virovym-hepatitidam-431513>
39. KÜMPEL, P. a M. PETRÁŠ. Doporučená očkování v dospělosti. *Medicína pro praxi*. Solen, 2006, 2(1), s. 76-79.
40. PÝCHOVÁ, M., L. VOJTILOVÁ, M. ŠNELEROVÁ a P. HUSA. Klíšťová meningoencefalitida: očkovat?! *Medicína pro praxi*. Solen, 2013, 10(8-9), s. 304-305.
41. RŮŽEK, D., V. DANIELOVÁ, M. DANIEL et al. *Klíšťová encefalitida*. Praha: Grada Publishing, 2015, s. 196. ISBN 978-80-247-5305-8.
42. KLEINEROVÁ, J. Klíšťová meningoencefalitida. *Medicína pro praxi*. Solen, 2013, 10(3), s. 119-122.

43. HAVLÍK, J. Proč je výskyt klíšťové meningoencefalitidy v České republice stále vysoký? *Medicína pro praxi*. Solen, 2010, 7(6 a 7), s. 254-256.
44. CHLÍBEK, R., J. SMETANA, P. KOSINA a R. PRYMULA. *Lexikon očkovacích látek dostupných v ČR*. Olomouc: Solen, 2010. ISBN 978-80-87327-28-9.
45. KŘÍŽOVÁ, P. Očkování proti meningokokovému onemocnění. *Medicína pro praxi*. Solen, 2015, 12(1), s. 27-29.
46. Doporučení České vakcinologické společnosti pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním. *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. [cit. 2017-03-13]. Dostupné z: [http://www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/doporučení-ceske-vakcinologicke-spolecnosti-pro-ockovani-proti-invazivnim-mening\\_8893\\_1985\\_5.html](http://www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/doporučení-ceske-vakcinologicke-spolecnosti-pro-ockovani-proti-invazivnim-mening_8893_1985_5.html)
47. ROHÁČOVÁ, H. Plané neštovice v dospělosti – možnosti prevence a léčby. *Medicína pro praxi*. Solen, 2011, 8(1), s. 21-23.
48. *Infekční nemoci 2013* [online]. Praha: ÚZIS ČR, 2014 [cit. 2017-02-23]. ISSN 1802-999X. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/system/files/infnem2013.pdf>
49. PETROUŠOVÁ, L. Pneumokokové infekce u dospělých a jejich prevence. *Medicína pro praxi*. Solen, 2013, 10(3), s. 104-107.
50. CHLÍBEK, R. Novinky v očkování proti pneumokokovým infekcím u dospělých. *Medicína pro praxi*. Solen, 2012, 9(6-7), s. 274-276.
51. FABIÁNOVÁ, K. Výskyt černého kašle dosáhl svého dlouholetého maxima. Prodělaná nemoc ani očkování dlouhodobě neochrání. *Státní zdravotní ústav* [online]. 2013 [cit. 2017-03-13]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/prevence/vyskyt-cerneho-kasle-dosahl-sveho-dlouholetého-maxima?highlightWords=%C4%8Dern%C3%BD+ka%C5%A1el>
52. VAVERKOVÁ, R. Černý kašel není nemocí minulosti. *Medicína pro praxi*. Solen, 2013, 10 (11-12), s. 366-368.
53. Doporučení Národní imunizační komise (NIKO) pro očkování těhotných žen proti pertusi v ČR. *Státní zdravotní ústav* [online]. 2015 [cit. 2017-03-13]. Dostupné z: [http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Pertuse/NIKO\\_Doporučení\\_Pertuse\\_tehotne\\_2015.pdf](http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Pertuse/NIKO_Doporučení_Pertuse_tehotne_2015.pdf)
54. CHLÍBEK, R. Očkování nezpůsobuje autismus. *Česká vakcinologická společnost ČLS JEP* [online]. 2015 [cit. 2017-03-10]. Dostupné z: <http://www.vakcinace.eu/novinky>
55. POUZAR, M. Imigranti představují vážné zdravotní riziko. *Medical Tribune* [online]. 2015 [cit. 2017-03-13]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/37042-imigranti-predstavuji-vazne-zdravotni-riziko>



56. PRYMULA, R. Nové trendy v očkování dospělé populace. *Medicína pro praxi*. Solen, 2010, 7(3), s. 129-132.
57. BAUMAN, M. V ČR se zrodila unikátní vakcína proti boreliózní infekci. *TACR* [online]. 2014 [cit. 2017-03-13]. Dostupné z: <https://www.tacr.cz/index.php/cz/zajimave-projekty/370-nova-vakcina-proti-boreliozove-infekci.html>
58. MAĎAR, R. Novinky ze světových laboratoří - Očkovací centrum Avenier představuje budoucnost očkování. *Aspen.pr* [online]. Praha, 2011 [cit. 2017-07-14]. Dostupné z: <http://press.aspen.pr/ockovaci-centrum-avenier/tiskove-zpravy/novinky-ze-svetovych-laboratori-ockovaci-centrum-avenier-predstavuje-budoucnost-ockovani/>
59. PETRÁŠ, M. Očkovací látky. *Vakcína.net* [online]. Praha, 2016 [cit. 2017-03-13]. Dostupné z: [https://www.vakciny.net/principy\\_ockovani/pr\\_02.html](https://www.vakciny.net/principy_ockovani/pr_02.html)
60. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Zhoubný nádor hrdla děložního [online]. [cit. 2017-03-13]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/report.php?diag=C53&type=pdf>
61. Černý kašel. *Očkovací centrum Avenier* [online]. Brno, 2015 [cit. 2017-07-07]. Dostupné z: <https://www.ockovacentrum.cz/cz/cerny-kasel>
62. BLECHOVÁ, Z. Pertuse – stále aktuální téma nejen u dětí. *Solen*. 2012, 13(1), s. 21-29.
63. Dflu 15: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000966/WC500031442.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000966/WC500031442.pdf)
64. Fluarix Tetra: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC96376.pdf&type=spc&as=fluarix-tetra-spc>
65. Vaxigrip: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC97278.pdf&type=spc&as=vaxigrip-spc>
66. Vaxigrip: Ceny a úhrady. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0100085&tab=prices>
67. Influvac: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC98624.pdf&type=spc&as=influvac-spc>

68. Influvac: Ceny a úhrady. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0207170&tab=prices>
69. Afluria: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC108851.pdf&type=spc&as=afluria-spc>
70. Fluenz Tetra: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002617/WC500158412.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002617/WC500158412.pdf)
71. Silgard: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: [http://www.emea.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000732/WC500051549.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000732/WC500051549.pdf)
72. Silgard: Ceny a úhrady. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027868&tab=prices>
73. Cervarix: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: [http://www.emea.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf)
74. Cervarix: Ceny a úhrady. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029163&tab=prices>
75. Gardasil 9: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003852/WC500189111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf)
76. *Alliance Healthcare*: Lékárenský portál [online]. Praha [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <https://www.alliance-healthcare.cz/wps/portal/ah>
77. Avaxim 160 U: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC79006.pdf&type=spc&as=avaxim-spc>
78. Havrix 1440: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC103144.pdf&type=spc&as=havrix-1440-spc>

79. Havrix 720 Junior: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC103147.pdf&type=spc&as=havrix-720-junior-monodose-spc>
80. Vaqta Adult 50 U: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC78589.pdf&type=spc&as=vaqta-adult-spc>
81. Vaqta Pediatric/Adolescent: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC78595.pdf&type=spc&as=vaqta-pediatric-adolescent-spc>
82. FSME-Immun 0,5 ml: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC105059.pdf&type=spc&as=fsme-immun-spc>
83. FSME-Immun 0,25 ml: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC105057.pdf&type=spc&as=fsme-immun-spc>
84. Encepur pro dospělé: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC100134.pdf&type=spc&as=encepur-pro-dospetele-spc>
85. Encepur pro děti: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC100131.pdf&type=spc&as=encepur-pro-deti-spc>
86. Neisvac-C: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC78009.pdf&type=spc&as=neisvac-c-spc>
87. Menveo: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: [http://www.emea.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001095/WC500090147.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001095/WC500090147.pdf)

88. Nimenrix: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002226/WC500127663.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002226/WC500127663.pdf)
89. Bexsero: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002333/WC500137881.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf)
90. Menjugate: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC85121.pdf&type=spc&as=menjugate-spc>
91. Varilrix: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC109729.pdf&type=spc&as=varilrix-spc>
92. Priorix-Tetra: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC108064.pdf&type=spc&as=priorix-tetra-inj-striacka-spc>
93. Proquad: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: [http://www.emea.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000622/WC500044070.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000622/WC500044070.pdf)
94. Zostavax: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: [http://www.emea.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000674/WC500053462.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf)
95. Rabipur: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC103486.pdf&type=spc&as=rabipur-spc>
96. Rabipur: Ceny a úhrady. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0075379&tab=prices>
97. Verorab: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC105905.pdf&type=spc&as=verorab-spc>

98. Verorab: Ceny a úhrady. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0107496&tab=prices>

99. Pneumo 23: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC79206.pdf&type=spc&as=pneumo-23-spc>

100. Pneumo 23: Ceny a úhrady. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0085172&tab=prices>

101. Prevenar 13: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: [http://www.emea.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001104/WC500057247.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf)

102. Prevenar 13: Ceny a úhrady. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0149868&tab=prices>

103. Synflorix: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: [http://www.emea.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000973/WC500054346.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf)

104. Synflorix: Ceny a úhrady. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0149034&tab=prices>

105. Boostrix: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC108116.pdf&type=spc&as=boostrix-inj-strikacka-spc>

106. Hexacima: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002702/WC500145808.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002702/WC500145808.pdf)

107. Infanrix hexa: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: [http://www.emea.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000296/WC500032505.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000296/WC500032505.pdf)

108. Infanrix: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC106416.pdf&type=spc&as=infanrix-spc>

109. Boostrix polio: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC108117.pdf&type=spc&as=boostrix-polio-inj-strikacka-spc>
110. Walker, CM. (2017) Designing an HCV vaccine: a unique convergence of prevention and therapy? *Curr Opin Virol*, **23**, 113-119
111. Kwon, B., Hong, M. (2016) The Influenza M2 Ectodomain Regulates the Conformational Equilibria of the Transmembrane Proton Channel: Insights from Solid-State NMR. *Biochemistry*, **55** (38), 5387-5397
112. Nachbaquar, R., Krammer, F. (2017) Universal influenza virus vaccines and therapeutic antibodies. *Clin Microbiol Infect*, **23** (4), 222-228
113. Fogel, J., Kusz, M. (2016) Intentions to receive a potentially available Lyme disease vaccine in an urban sample. *Ther Adv Vaccines*, **4** (1-2), 3-14
114. Badawi, A., Shering, M., Rahman, S., Lidsay, LR. (2017) A systematic review and meta-analysis for the adverse effects, immunogenicity and efficacy of Lyme disease vaccines: Guiding novel vaccine development. *Can J Public Health*, **108** (1), e62-e70
115. Zhang, S. (2013) Dental caries and vaccination strategy against the major cariogenic pathogen, *Streptococcus mutans*. *Curr Pharm Biotechnol*, **14** (11), 960-966
116. Zhao, Z., Hu, Y., Harmon, T., Pentel, P., Ehrich, M., Zhang, C. (2017) Rationalization of a nanoparticle-based nicotine nanovaccine as an effective next-generation nicotine vaccine: A focus on haptent localization. *Biomaterials*, **138**, 46-56
117. *Portál veřejné správy* [online]. Praha: Ministerstvo vnitra, 2017 [cit. 2017-03-09]. Dostupné z: <https://portal.gov.cz/app/zakony/zakonPar.jsp?idBiblio=45178&nr=48~2F1997&rpp=15#local-content>