



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



**Petra Juráňová, DiS**

**Vzteklina – stále aktuální riziko pro  
lidskou populaci**

***Rabies – constantly persisting risk for  
human population***

**Bakalářská práce**

Vsetín, květen 2010

**Autor práce:** Petra Juráňová, DiS

**Studijní program:** Veřejné zdravotnictví – kom. forma

**Bakalářský studijní obor:** Specializace ve zdravotnictví

**Vedoucí práce:** Doc. MUDr. Alexander Martin Čelko, CSc.

**Pracoviště vedoucího práce:** Ústav epidemiologie 3. LF

**Datum a rok obhajoby:** 25. 6. 2010

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato bakalářská práce byla používána ke studijním účelům.

Ve Vsetíně dne 10. května 2010      **Petra Juráňová, DiS**

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala mému vedoucímu práce, Doc. MUDr. Alexandru Martinovi Čelkovi, CSc., za spolupráci a cenné rady, které mi v průběhu psaní poskytl.

# Obsah

<b>1. ÚVOD</b> .....	<b>7</b>
<b>2. HISTORICKÝ VÝVOJ POZNATKŮ</b> .....	<b>8</b>
<b>3. VZTEKLINA</b> .....	<b>11</b>
3.1. KLINICKÉ PŘÍZNAKY .....	11
3.1.1. <i>U zvířat</i> .....	11
3.1.2. <i>U lidí</i> .....	13
3.2. INKUBAČNÍ DOBA.....	14
3.3. SYMPTOMATOLOGIE.....	15
3.4. PATOGENEZE .....	17
<b>4. ETIOLOGIE</b> .....	<b>19</b>
4.1. KLASIFIKACE PŮVODCE.....	19
4.1.1. <i>Rod Lyssavirus</i> .....	19
4.2. MORFOLOGIE.....	22
4.3. REPLIKACE VIRU .....	24
4.4. INFEKCIÓZITA VIRU .....	24
4.4.1. <i>Imunitní reakce organismu</i> .....	27
<b>5. ZDROJ NÁKAZY</b> .....	<b>28</b>
5.1.1.1.1. Průběh vztekliny u zvířat .....	29
5.1.2. <i>Vzteklina psů</i> .....	30
5.1.3. <i>Vzteklina koček</i> .....	32
5.1.4. <i>Vzteklina lišek</i> .....	34
5.1.5. <i>Netopýr a riziko vztekliny</i> .....	35
5.1.5.1. <i>Lyssa u netopýrů v ČR</i> .....	37
5.1.5.2. <i>Poslední záchyt u netopýra v ČR</i> .....	37
5.1.5.3. <i>Lyssa netopýrů v Evropě</i> .....	38
5.1.5.4. <i>Prevence</i> .....	38
<b>6. CESTA PŘENOSU</b> .....	<b>40</b>
6.1. TRANSPLANTACE A VZTEKLINA .....	40
<b>7. DIAGNOSTIKA ONEMOCNĚNÍ</b> .....	<b>43</b>
7.1. DIAGNOSTIKA VZTEKLINY U ZVÍŘAT .....	43
7.2. DIAGNOSTIKA VZTEKLINY U LIDÍ .....	46
<b>8. EPIZOOTOLOGIE</b> .....	<b>49</b>
<b>9. EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>54</b>
9.1. ZDRAVOTNÍ ZÁVAŽNOST VZTEKLINY .....	54
9.2. INCIDENCE VZTEKLINY .....	55
9.3. EPIDEMIOLOGICKÁ OPATŘENÍ .....	56
9.3.1. <i>Preventivní</i> .....	56
9.3.2. <i>Represivní</i> .....	56
<b>10. TERAPIE</b> .....	<b>57</b>
10.1. LÉČBA LIDÍ .....	57
10.2. LÉČBA ZVÍŘAT .....	58
10.3. OŠETŘOVÁNÍ NEMOCNÝCH .....	58
10.4. PŘEŽITÍ VZTEKLINY .....	58
10.4.1. <i>Kazuistika přežití vztekliny</i> .....	59
<b>11. PREVENCE</b> .....	<b>61</b>

11.1. PREVENCE VZTEKLINY U LIDÍ.....	61
11.1.1. Historie očkování.....	61
11.1.2. Vakcíny proti vzteklině.....	63
11.1.2.1. Vakcíny z nervové tkáně.....	63
11.1.2.2. Buněčné vakcíny (CCV).....	63
11.1.2.3. Vakcíny k ID aplikaci.....	64
11.1.3. Složení očkovacích látek.....	65
11.1.4. Indikace.....	69
11.1.5. Preexpoziční profylaxe.....	69
11.1.5.1. Intramuskulární aplikace.....	70
11.1.5.2. Intradermální aplikace vakcín.....	70
11.1.5.3. Přeočkování.....	71
11.1.6. Postexpoziční profylaxe.....	71
11.1.6.1. Aktivní imunizace.....	71
11.1.6.1.1. Intramuskulární očkování.....	73
11.1.6.1.2. Intradermální očkování.....	74
11.1.6.1.3. Vakcinace již dříve očkovaných.....	75
11.1.6.2. Pasivní imunizace.....	76
11.1.6.2.1. Antirabická séra.....	77
11.1.6.3. Kombinace vakcíny a séra.....	78
11.1.6.4. Postexpoziční ošetření.....	79
11.1.6.5. Jakou profylaxi podat.....	80
11.1.6.6. Posuzování chování zvířete.....	81
11.1.6.7. Profylaxe dle typu kontaktu.....	82
11.1.6.8. Odhad rizika při expozici lysse.....	83
11.1.6.9. Délka prodlení mezi expozicí a zahájením profylaxe.....	83
11.1.6.10. Profylaxe u pozdě hlášeného poranění.....	84
11.1.6.11. Profylaxe gravidních a osob s poruchou imunity.....	85
11.1.6.12. Antirabická centra.....	86
11.1.6.13. Způsob podání.....	86
11.1.6.14. Účinnost očkování.....	86
11.1.6.15. Kontraindikace.....	87
11.1.6.16. Interakce.....	89
11.1.6.17. Těhotenství a laktace.....	89
11.1.6.18. Nežádoucí účinky.....	90
11.1.6.19. Použitelnost a skladování.....	90
11.1.6.20. Očkování do zahraničí.....	91
11.2. PREVENCE VZTEKLINY ZVÍŘÁT.....	92
11.2.1. Opatření při poranění.....	93
11.2.2. Imunizace zvířat.....	94
11.2.2.1. Povinnosti vyplývající ze zák.....	95
11.2.3. Přeprava zvířat.....	97
11.2.3.1. Cestování dle nařízení ES.....	97
11.2.3.2. Zpětný návrat a dovoz zvířat.....	98
<b>12. ROZŠÍŘENÍ VZTEKLINY.....</b>	<b>100</b>
12.1. SITUACE V ČR.....	100
12.1.1. Uznání vztekliny prosté země.....	100
12.2. VÝSKYT VZTEKLINY VE SVĚTĚ.....	102
<b>13. BOJ S NÁKAZOU V ČR.....</b>	<b>108</b>
13.1. ORÁLNÍ VAKCINACE.....	109
13.1.1. Poslední vakcinace lišek v ČR.....	110
13.2. VÝVOJ NÁKAZOVÉ SITUACE.....	110
<b>14. POHLED DO BUDOUCNOSTI.....</b>	<b>112</b>
<b>15. DISKUSE.....</b>	<b>113</b>
<b>16. ZÁVĚR.....</b>	<b>116</b>
<b>17. RESUMÉ.....</b>	<b>118</b>
<b>18. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>	<b>119</b>

# 1. Úvod

Vzteklina - stále aktuální riziko pro lidskou populaci jsem si jako téma bakalářské práce vybrala z několika důvodů.

Jedním z těchto důvodů je, že se jedná o akutní virové onemocnění CNS teplokrevných živočichů přenosné na člověka. Jde o zákeřnou a nebezpečnou zoonózu; zákeřná v tom smyslu, že v současné době se onemocnění ve vyspělých zemích objevuje velmi sporadicky, a tudíž je u laické veřejnosti riziko přenosu onemocnění na člověka poněkud opomíjené; nebezpečná proto, že jakmile se objeví první klinické projevy nemoci, je na veškerou léčbu pozdě, vzteklina má téměř 100% smrtnost.

Další důležitou skutečností je fakt, že i když je vzteklina jedno z nejdéle známých onemocnění, současná medicína, i přes velké pokroky ve směru profylaxe tohoto onemocnění, nemá preparát na léčbu klinického stádia, a to jak u zvířat, tak u člověka. Jako výjimka existuje 1 případ úzdravy popsany ve světové literatuře, kdy nebyla žádným způsobem provedena profylaxe a přesto se podařilo zdravotníkům téměř nemožné.

Nutno podotknout, že díky pokrokům vědy se můžeme proti lyse alespoň částečně bránit, a to jak preventivním očkováním rizikových skupin a některých rezervoárových zvířat, tak profylaxí v případě poranění. Každoročně je očkovací látka v důsledku potvrzeného nebo předpokládaného vystavení nákaze aplikována zhruba u 10 milionů osob.

Vzteklina má výjimečnou patogenezí, která se promítá i do neobvyklého vztahu mezi virem a hostitelem. I přes výrazně nižší výskyt stále ročně na toto onemocnění umírá až 30 000 - 40 000 lidí.

Cílem mé práce je shrnout dosavadní poznatky o vzteklině a zejména se zaměřit na možnosti prevence a profylaxe lyssy zvířat i lidí, právě z důvodů dosud neexistující účinné specifické antirabické léčby a infaustní prognóze tohoto onemocnění. Vynasnažím se nastínit rizika přenosu nákazy, poukázat na nejnebezpečnější oblasti z hlediska výskytu vztekliny a zdůraznit úspěchy zemí, kterým se podařilo na svém území vzteklinu eradikovat a získat tak statut rabies free oblasti.

## 2. Historický vývoj poznatků

Vzteklina je jednou z nejdéle známých onemocnění člověka. Nemoc je známa a doložená od roku 3000 př. n. l. Už ze starověkého Egypta pocházejí důkazy o této smrtelné chorobě v podobě fresek znázorňujících „vzteklé“ lidi a psy. První písemné záznamy o vzteklině pocházejí už ze starověkého Babylonu z 23. století př. n. l. Vzteklinu znali i staří Řekové a Římané. Latinský název pro vzteklinu (rabies) s největší pravděpodobností pochází se sanskrtu, ze slova rabhas – páchat násilí, řecké pojmenování – lyssa znamená šílenství, jiné zdroje uvádí, že označení vzniklo z řeckého lysson, což byl název chrupavčitého útvaru, jenž má pes uložen ve svalové vrstvě jazyka. Někteří léčitelé se ještě v minulém století domnívali, že mohou chránit psy i sebe před vzteklinou tím, že vyříznou psovi „červa vztekliny“, což byl zmiňovaný chrupavčitý útvar.

Staroegyptští a starořeční léčitelé zastávali názor, že vzteklinu způsobuje hvězda Sirius, neboť k onemocnění docházelo nejčastěji v ročním období, kdy Sirius vychází a zachází zároveň se Sluncem. Proto také se Sirius nazýval „psí hvězda“ a dny jeho působení „psí dny“. Lékaři té doby se domnívali, že vzteklinu způsobují démonické síly, vysoké teploty, shnilé potraviny, neukojený pohlavní pud, mráz, konzumace příliš horké potravy, žízeň, hlad, některé atmosférické jevy, kolísání teplot.

V prvním století našeho letopočtu se vzteklinou zabýval římský lékař Aulus Cornelius Celsus; od něj pochází první popis průběhu vztekliny u člověka, Celsus také odhalil kousnutí vzteklého psa jako prvotní příčinu onemocnění a doporučil i „léčbu“ vztekliny – vypálení rány rozžhaveným železem a ponořením pokousaného do studené vody. Tento způsob ošetřování ran způsobených nemocným zvířetem, společně s „desinfekcí“ kyselinou dusičnou, přetrval až do 18. století.

Tento způsob léčby popisuje v jednom ze svých děl i zakladatel mikrobiologie Louis Pasteur. Vzpomíná, jak se šel jako osmiletý chlapec podívat do kovárny, kde našel kováře, jenž právě vypaloval ránu způsobenou kousnutím zlým psem. Pokousaný nešťastník, k jehož noze přiložil kovář železo rozpálené do



běla, vydával tak srdcervoucí křik, že Pasteur s hrůzou utekl a celý život na ten zdrcující výjev nezapomněl.



*Dřevorytze 16. stol.: Ranhojič vypalující pokousané místo*

Navíc jako léčebné prostředky byla doporučována také konzumace jater vzteklého psa, račích očí, kohoutích mozků nebo hřebínků.

Později Galenos, žijící v Řecku ve druhém století našeho letopočtu, systematicky uspořádal veškeré lékařské vědění své doby. Proslavil se svým dílem natolik, že byl po celý středověk považován za jednoho z největších lékařů všech dob. Významnou část svých spisů věnoval i vzteklině. Definoval ji jako onemocnění, které je způsobeno kousnutím zlým psem a projevuje se křečemi, potížemi při polykání a nakonec šílenstvím.

Ve středověku došlo k řadě epidemií vztekliny, jejichž původ lidé brali jako démonický, např. v roce 1271 vypukla epidemie vztekliny ve Francii, v roce 1500 ve Španělsku, 1586 ve Flandrech, Rakousku, Maďarsku a Turecku, 1604 v Paříži, v roce 1703 zaznamenán první případ vztekliny v Americe, 1721 – 1728 na Balkáně. „Léčba“ spočívala nanejvýš ve vymítání, nemocní většinou končili na hranici.

Během renesance se sice vyskytlo několik publikací o vzteklině – např. roku 1546 Girolamo Fracastoro popsal klinické stadium vztekliny i způsob přenosu, ale mezi obyčejnými lidmi nadále přetrvávala víra v nadpřirozený, ďábelský původ vztekliny.

Zprávy o vzteklině v Novém světě pocházejí už z počátku 16. století, kdy mnich Petrus Anglerius zaznamenal případy šílenství španělských vojáků po kousnutí netopýrem, v roce 1709 se o tomtěž zmiňuje Frax Jose Gil Ramirez.

Teprve v roce 1804 se podařilo lékaři Zinkemu infikovat zdravého psa, jehož dal pokousat vzteklým psem. Později se mu podařilo tímto způsobem infikovat také kohouta a zajíce. O deset let později se dr. Magendiemu podařilo nakazit pokusná zvířata slinami člověka nemocného vzteklinou. V roce 1879 Victor Galtier přenesl vzteklinu z psa na králíka a z něj na jiného psa.

Skutečný původce vztekliny zůstával až do 19. století utajen. Lékaři však začali tušit, že existují určité zárodky nemoci, které se po kousnutí vzteklým psem dostávají do těla člověka a putují pak do míchy a mozku. Vědělo se, že od pokousání člověka zvířetem musí uběhnout deset až sedmdesát dní. Také zjistili, že nejnebezpečnější je kousnutí v obličeji a na krku. Byl již znám přesný průběh choroby: skleslost, únava, později neklid a bolesti hlavy, někdy silné bolesti v místě kousnutí a teploty. Po několika dnech pak nadměrné vylučování slin a křeče. Nemocný pociťuje stálou úzkost a rozrušení, křičí a stává se stále agresivnějším. Po uplynutí šesti dnů od prvních příznaků následovala většinou smrt. Tušili, že zdrojem infekce jsou především divoká zvířata, lišky, krysy, veverky, ale i psy, koně, vepři, srny. Ukázalo se, že nákazu přenášejí i netopýři.

Průběh vztekliny zaujal lékaře Afe/-chiNegriho. Ten upozoroval v mozkové tkáni oválné útvary skládající se z maličkého tělíska a tenkého obalu. Někteří badatelé po prostudování jeho objevů došli k závěru, že nejde o původce vztekliny, ale o pouhý její příznak. Považovali tělíska za produkt nervových buněk, reagujících na určité podráždění.

Poté nastalo druhé období boje se vzteklinou. Vedení boje se ujal francouzský badatel Louis Pasteur. Roku 1881 se pokusil vyrobit očkovací látku ze slin nemocných zvířat. Teprve po dvouleté práci se podařilo skupině badatelů (Roux, Chamberlain, Thuillier) v čele s Pasteurem získat virus z králičí míchy. Postupným zpracováváním viru vytvořili skutečnou očkovací látku, kterou poprvé na člověku vyzkoušeli v r. 1885.

V roce 1959 pak Robert Kissiling přispěl k diagnostice onemocnění tím, že vyvinul fluorescenční test na průkaz protilátek proti vzteklině.

## 3. Vzteklna

Vzteklna (lyssa, rabies) je akutní virové onemocnění centrálního nervového systému teplokrevných živočichů přenosné na člověka, které má tisíciletou historii. Lyssa si zasluhuje výjimečnou pozornost pro svoji patogenezi, která se promítá i do neobvyklého vztahu mezi virem a hostitelem. Právě patogenese a dlouhá inkubační doba, jsou příčinnou úmrtí nemocného, jak zvířete, tak člověka, které je, pokud dojde k projevům onemocnění, téměř 100%. Ačkoli poznatky, úsilí i úspěchy v boji s nákazou narůstají, přesto zůstává toto onemocnění vážným celosvětovým problémem.

### 3.1. Klinické příznaky

#### 3.1.1. U zvířat

Celkový klinický obraz vztekliny vychází patogeneticky z poškození jednotlivých částí CNS, tomu pak odpovídají převažující klinické symptomy.

Klinická manifestace je obvykle klasifikována podle charakteru převládajících příznaků jako tichá nebo zuřivá forma.

- **Zuřivá forma** (nejčastější)
  - **1. stádium počáteční** (prodromální, melancholické)  
- trvá 2 - 3 dny nastupují změny chování, apatie, deprese, paréza hltanu (nemožnost polykat, slinotok).



○ **2. stádium excitační (iritační)** - trvá 3 dny, nastupuje agresivita, nemocné zvíře napadá jiná zvířata či lidi, vrhá se na stěny, okusuje nebo požírá nepoživatelné předměty (např. kameny), objevuje se silné svědění (zvířata se škrábou až do masa), šilhání, anisokorie (= nestejně rozšířené zornice) a paralýza hlasivek. Typické je narušení reflexů hlavových nervů a obrnlícního nervu.



○ **3. stádium paralytické (depresivní)** - trvá 3 - 5 dní, nastává ochrnutí končetin, močového měchýře, konečníku a následný úhyn; teplota zpočátku 40 - 40,5 °C, později pokles pod normál.



Výše popsané příznaky jsou typické pro průběh vztekliny běžného u většiny zvířat, kromě toho však vzteklina může probíhat jako tzv:

- **Tichá forma** - excitační stádium chybí, nebo je nevýrazné, převládá deprese a prodromální příznaky přecházejí bez projevů agresivity přímo do stadia paralytického.
- **Atypická forma** - chronický průběh, hubnutí, [atrofie](#) svalstva, zánět žaludku a střev.

- **Abortivní forma** - zcela výjimečně, uzdravení zvířete bez jakýchkoliv příznaků.

- **Recidivní forma** - návratná.

- **Smíšená forma** - kombinace předchozích.

U zvířat chybí hydrofobie (známá u vztekliny lidí). U lišek, ale i jiných volně žijících šelem bývá naopak typický jev, že jedince uhynulé na vzteklinu lze najít v blízkosti vodních zdrojů či přímo v nich. Je to dáno tím, že lišky, které jsou v počátečním stádiu dehydratované, vyhledávají vodu.

Klinické příznaky **u ptáků** přirozeně i experimentálně infikovaných začínají rovněž krátkým excitačním obdobím, které se projevuje vyskakováním, křičením, pokusy vzlétnout, agresivitou vůči lidem a epileptiformními záchvaty, a pokračuje ataxií, slabostí končetin, padáním na bok a konečně paralýzou hlavy a krku. V průběhu dalších dnů mohou být pozorovány netečnost, ospalost, nezájem, nutkavé pohyby a úhyn. Někteří ptáci se mohou spontánně uzdravit.

### 3.1.2. U lidí

Projevuje se atypickým chováním, v němž je absence strachu, záchvaty zuřivosti, bolest při použití motorického svalstva, nadměrná produkce slin, křeče, nadměrná vzrušivost (pohyb v místnosti, jediné šplouchnutí vody či i jen pohled na ni a představa zvuku šplouchnutí či nutnosti ji polknout vyvolá prudkou reakci = hydrofobie) a další poruchy osobnosti. Zmiňovaná hydrofobie je následek ochrnutí polykacích svalů. Smrt nastává v komatu za současné paralýzy všech svalů.



## 3.2. Inkubační doba

Průměrná inkubační doba je obvykle 3 – 8 týdnů (u naprosté většiny případů se nemoc objeví mezi 20. – 80. dnem od expozice, později pravděpodobnost onemocnění klesá, ale může být delší, až několik měsíců. Extrémní doba inkubace je 4 dny až několik let, dokonce jsou popisovány případy s inkubací až 7 let.

Inkubační doba delší než 90 dní byla zjištěna u 14% osob zemřelých na vzteklinu. Při velmi dlouhé inkubační době se nicméně vždy vtírá otázka, zda onemocnění bylo skutečně důsledkem dávného poranění, anebo zda mezitím neproběhla další, méně dramatická expozice, které pacient nevěnoval pozornost a zapomněl na ni. Pro dlouhou inkubační dobu za těchto okolností existuje jediné logické vysvětlení, a to dlouhodobá perzistence viru v místě vstupu do organismu. Tato perzistence může být založena např. na pomalé replikaci viru ve svalových vláknech nebo na uvěznění viru ve vazivu tvořícím jizvu.

Do organismu se virus dostává obvykle kousnutím a jen zcela výjimečně proniká neporušenou sliznicí. Nejprve se virus pomnožuje v buňkách svaloviny a pak proniká podél nervů (tzv. axonálním transportem) do centrální nervové soustavy (mozek a mícha), kde se množí v nervových buňkách a způsobuje nehnisavou meningoencefalitidu. Projevy onemocnění jsou následkem množení viru v CNS. Po pomnožení se virus vrací podél nervů zpět k periférii, množí se ve slinných žlázách, v pankreatu a v nadledvinách. Z organismu se vylučuje slinami a to dokonce ještě dříve než dojde k prvním projevům onemocnění.

Pro vznik a rozvoj onemocnění má rozhodující význam vnímavost postiženého jedince, vzdálenost poraněného místa od CNS, charakter rány, množství a zřejmě i virulence kmene viru, který vnikl do rány a samozřejmě druh zvířete, které poranění způsobilo. Všechny tyto aspekty se pak promítají do délky inkubační doby.

Důležité je připomenout, že nejsou k dispozici žádné metody laboratorního průkazu viru, které by bylo možno využít ještě v inkubační době.

### 3.3. Symptomatologie

Vzteklina je primárně onemocnění zvířat, které u člověka probíhá jako perakutní smrtelná virová encefalomyelitida (v roce 2005 byl v USA dokumentován první a dosud jediný případ přežití potvrzené nákazy vzteklinou). V rozvojových zemích ročně vzteklinou onemocní až 55 000 lidí.

V období iniciálním se objeví příznaky zprvu docela nejasné, je to především změna nálady nemocného, skleslost, pocit úzkosti. Pocity se velmi rychle střídají, mění a mohou se ukázat i chvíle veselosti a dobré nálady. Někdy se v místech původní ranky a proximálně od ní, objeví pocit pálení, bolesti, někdy se dokonce poranění i znovu otevře. Jedinou poměrně spolehlivou suspektní známkou prodromů lyssy jsou lokální parestesie, obvykle svědění, v místě pokousání. Po dvou až třech dnech těchto nejasných příznaků se ukáže teplota, nápadné slinění, někdy nemotivované jednání a celková změna duševního stavu nemocného, nauzea až zvracení, nechutenství. Časté jsou přecitlivělost na hluk, ostré světlo, zvýšení reflexů, zvýšené napětí svalové, pocení, slzení i slinění.

Rozvinuté onemocnění probíhá v závislosti na lokalizaci zánětu – u encefalitidy spíše jako agresivní vzteklina s excitačním stadiem, u myelitidy spíše jako tzv. němá forma vztekliny.

V období křečí dochází nejdříve ke spasmům laryngu a pak k celkovým křečím. Křeče laryngu, které vznikají při pokusu o napití, jsou bolestivé, dojde při nich stykem s tekutinou k sevření hrdla, ke křeči laryngu, pocitu úzkosti a dušení, takže se nemocný celý chvěje, vytřeští oči, obličej vyjadřuje hrůzu a strašnou úzkost. Tato křeč zakrátko pomine, ale pocit, který byl vyvolán, působí na nemocného tak, že se neodvážá již pít, nechce se i přes pocit žízně znovu pokusit o napití. Záchvat křečí může být vyvolán pouhým zvukem tekoucí vody, dokonce řečí o vodě a později i různým podrážděním nemocného řečí, zvuky, dotykem atd. Dýchání se stane nepravidelným, změněným, vzdychavým a označuje se někdy jako chňapavé. Nemocní jsou v tuto dobu již neklidní, jejich jednání je naprosto nemotivované, jsou rozrušení, někdy zuří, jindy se dokonce vrhají na své okolí a není vzácností, že pokoušou osoby ve svém okolí. Přitom jim tečou sliny z úst.

Často se též nápadně potí, křeče se stávají stále častějšími a těžšími. Horečka je v tuto dobu vysoká, 39 - 40°C. Nemocný leží chvílemi bezvládně na lůžku, chvílemi vstává a pobíhá. Nemocný může vydávat neartikulované zvuky. Při objevení křečí zmodrá, má pěnu u úst, záškuby v končetinách, trupu a časté jsou i halucinace. Někdy se na chvíli vrátí jasné vědomí. Po tomto období křečí přichází nemocný do období paralýz.

Většina nemocných však zmírá ještě před tím, než se paralýzy objeví. Nemocní podléhají celkovému vyčerpání. Trpí vysokou horečkou, která ještě před smrtí vystoupí na hodnoty 40 - 41°C a křečemi, které ve většině případů netrvalí déle než dva dny. Dojde-li k paralýzám, nemocný zemře v několika hodinách.

V klasické „zuřivé“ formě s hydrofobií a aerofobií je rabická encefalitida nezaměnitelná s jinou diagnózou. Za poslední dvě století se však ukázalo, že průběh infekce má řadu podob. Velmi často bývají vzácné paralytické formy vzteklin, nebo ojedinělé případy lehkých záchvatů či psychických poruch, mylně považovány za jiná onemocnění. Avšak u pacienta s akutní neuropsychickou nemocí, s anamnézou pobytu v oblasti endemického výskytu vztekliny během několika posledních měsíců či let, který přizná pokousání domácím nebo divoče žijícím savcem, zejména masožravcem nebo netopýrem, je silné podezření na vzteklinu.

Vedle této typické formy nemoci je ještě druhá, tzv. tichá forma, kdy excitační stadium prakticky chybí a prodromální příznaky přecházejí bez projevů agresivity přímo do stadia paralytického. Křeče se postupně objevují a zase mizí, přítomno je i slinění, ale chybí změněné chování nemocných. Avšak smrt u této formy rovněž nastává, a to ochrnutím dýchacího centra.

Paralytická vzteklina, se podílí asi na 30% všech případů u lidí, probíhá méně dramaticky, ale také vždy smrtelně. Tato forma často nebývá rozpoznána a tak dochází k podhlášenosti vztekliny u lidí.

Onemocnění trvá obvykle 2 – 6 dní, úmrtí je nejčastěji v důsledku obrny dýchacích svalů.



## 3.4. Patogeneze

Nejčastější formou přirozeného přenosu vztekliny je kontaminace rány infekční slinou nakaženého zvířete. Byly prokázány a dokumentovány i přenosy přes slizniční oblasti (tj. oči, nos, ústa), vzdušnou cestou vdechnutí aerosolu nebo transplantací rohovky. Virus se tak dostává přímo na nervová zakončení v epitelu sliznice.

### **Obecné schéma patogenese zahrnuje:**

- 1) infikování rány nebo sliznice virem
- 2) transport po nervech do CNS
- 3) pomnožení v CNS
- 4) centrifugální transport po nervech z CNS
- 5) infikování extraneurálních tkání.

Děje probíhající v místě vstupu infekce jsou z hlediska dalšího vývoje onemocnění velmi důležité. Podstatné je, zda virus pronikl přímo do periferních nervů s následným rychlým transportem do CNS nebo zda byly kontaminovány extraneurální tkáně.

Při pokousání dochází nejčastěji k infikování buněk příčně pruhovaného svalstva, ve kterých se virus replikuje a teprve později proniká do nervových vláken. Tím začíná přísný neurotropismus a další transport se uskutečňuje intraneurálně axoplazmou mezi axonem a myelinovou pochvou a jen málo antigenu je uvolněno pro RES. Pohyb virového genomu je pasivní a děje se rychlostí asi 3 mm za hodinu (asi 50 – 100 mm za den).

Po dosažení paravetebrálních ganglií, kde se virus masivně množí, je otázkou hodin kdy se ascendentní cestou dostává do míchy a mozku. Podle zasažení jednotlivých částí mozku dochází k manifestaci různých klinických symptomů. Propojení intervertebrálních ganglií přispívá k horizontálnímu šíření virových partikul a generalizaci infekce.

V neuronech CNS dochází k masivnímu pomnožení a prudkému šíření viru, přičemž se uplatňuje i mozkomíšní mok. Téměř všechny neurony v různých

částech mozku mohou být zasaženy. Virové genomy se replikují v cytoplazmě, což se projevuje granulacemi cytoplazmy sestávajícími ze zárodečné matrix, na jejíž periferii a uvnitř se formují nové virové partikule. Ke kompletaci dochází pučením z buněčných povrchových membrán nebo membrán cytoplazmatických vakuol.

Z CNS se virus šíří stejným mechanismem po nervech bez účasti perineurálních struktur hlavně do orgánů a tkání schopných ho vylučovat a umožnit tak přenos kousnutím. Virus je možno detekovat i v nervových buňkách čichového epitelu, oka, nadledvin, střev, močového měchýře, atd. Málo viru se nachází v játrech, plicích a slezině.

Po celou dobu rozvoje infekce je virus vázán na nervovou tkáň. Ke klasické virémii nedochází.

Hlavním zdrojem viru je slinná žláza. Virus zde pučí z mukózních acinárních buněk do sekretů odváděných slinnými kanálky. Vyhne se tak protilátkám koncentrovaným do intersticia a bazální membrány.

Vylučování viru ve slinné žláze je důležité z hlediska dalšího šíření infekce v animálních populacích i možnosti expozice člověka.

Důležitý je časový vztah vylučování viru ve slině a nástup klinických příznaků. Dřívější experimenty v různých zemích prokázaly, že slina může být infekční 3 až 7 dní před nástupem prvních příznaků. Pozdější pokusy udávají spíše 2 – 4 dny a jen v jednom případě 7 dní před klinickým projevem.

Různé kmeny lysavirů mají odlišnou dynamiku šíření a průběh vyvolané infekce. U lidí mohou být projevy encefalitidy provázeny jen drobnými histopatologickými změnami. Selhání činnosti mozku a regulačních mechanismů může být následek odlišných funkcí neurotransmiterů. Podle jedné hypotézy dochází ke smrti následkem zkratu normálního přenosu nervových vzruchů při vzniku nových interneuronálních vazeb. Jiná hypotéza říká, že rozvrat metabolismu neuronů vede k vyčerpání metabolických zásob.

## 4. Etiologie

### 4.1. Klasifikace původce

Původce choroby je neurotropní virus patřící do řádu Monogevirales, čeledi Rhabdoviridae, která zahrnuje v současné době početnou skupinu asi 80 druhů virů izolovaných z rostlin, hmyzu, plazů, ryb a savců. Čeď je rozdělena na dva rody – Vesiculovirus (původce vezikulární stomatitidy - vysoce nakažlivé puchýřnaté onemocnění koní, skotu, prasat, u člověka vzácně způsobuje infekci s chřipkovitými příznaky) a Lyssavirus, kam patří virus vztekliny.

#### 4.1.1. Rod Lyssavirus

Jednovláknitý RNA virus vztekliny byl první ze sedmi detekovaných genotypů lyssavirů. Do rodu Lyssavirus jsou kromě vztekliny zařazeny další, vzteklině příbuzné viry, jako je Lagos bat, Mokola, Duvenhage, Kotomkam, Obodhiang izolované původně na africkém kontinentu. Viry příbuzné vzteklině s výjimkou netopýřího viru Lagos, vyvolávají u lidí smrtelnou encefalitidu klinicky se nelišící od vztekliny. Objevily se zprávy o lyssaviru Aravan, izolovaném od jednoho netopýra v Kyrgystanu a o viru Khujand od netopýra v Tadžikistanu.

Sérologické studie s použitím polyklonálních i monoklonálních protilátek prokázaly jejich antigenní příbuznost. Vnitřní nukleoprotein (N protein) je společný celé skupině lyssavirů, zatímco povrchový glykoprotein (G protein) odlišuje jednotlivé sérotypy. Z praktického hlediska je tato skutečnost důležitá, neboť klasické antirabické vakcíny nechrání proti některým virům výše uvedené skupiny.

V rámci rodu Lyssavirus je prototypovým virem sérotypu 1 kmen CVS (challenge virus standard), odvozený z kmene izolovaného Pasterurem. Do tohoto sérotypu pak patří všechny uliční a laboratorní kmeny, včetně netopýřích izolátů ze Severní a Jižní Ameriky.

I když jsou antigenně téměř totožné, mohou se jednotlivé kmeny lišit v biologických vlastnostech. Markantní rozdíly nacházíme např. mezi Pasteurem modifikovanou variantou viru fixe (virus fixe), vytvořenou pasážováním na králících a tzv. uličními (divokými) kmeny (virus de rue), izolovanými od různých druhů volně žijících a domácích zvířat. Pasteur prokázal, že virus z nemocných zvířat (tzv. „divoký“ virus) opakovanými pasážemi na králíku vytváří variantu, zvanou virus fixe, který si sice zachoval imunogenní vlastnosti proti divokému viru, ale nevytváří Negriho tělíška. Ztratil i invazivitu pro psa a člověka (tzv. neuroprobasie), nedostává se do ústředního nervstva v tom množství, aby vyvolal specifické onemocnění. Na této skutečnosti založil Pasteur své ochranné očkování proti vzteklině. Vlastnosti laboratorních kmenů byly „fixovány“ a vyznačují se obvykle kratší inkubační dobou (4 – 10 dní), paralytickým průběhem onemocnění, vyššími titry viru v CNS, neschopností tvořit Babes-Negriho tělíška, absencí ve slinné žláze a nepatogenitou při s. c. aplikaci. Uliční kmeny mají inkubační dobu 15 – 30 i více dní, tvoří Babes-Negriho tělíška, pronikají do slinných žláz a mají vysokou periferní patogenitu. Ta se však může lišit v závislosti na hlavním hostitelském druhu a geografické oblasti výskytu. Paralytická vzteklina skotu v Jižní a Střední Americe přenášená upíry představuje jednu z přírodních variant. Další byla popsána v subarktických oblastech při onemocnění polárních lišek nebo v Africe při onemocnění psů zvaném „choroba hloupého psa“. Potencované kmeny se zesílenou virulencí byly izolovány v Asii a jejich výskyt je podmíněn pasážováním přes vlky a šakaly. Také kmeny izolované na našem území z drobných myšovitých hlodavců se lišily od běžných uličních kmenů.

**Další sérotypy jsou následující:**

**sérotyp 2** - Lagos bat - vyskytuje se v Africe, izolovaný z mozků netopýrů v Nigérii, u člověka vyvolává onemocnění jen vzácně

**sérotyp 3** - Mokola - vyskytuje se v Africe, prvně izolovaný z drobného hmyzožravce bělozubky (*Crocidua* sp.) v Nigérii, u člověka vyvolává onemocnění jen vzácně

**sérotyp 4** - Duvenhage - vyskytuje se v Africe, u člověka vyvolává onemocnění jen vzácně

**sérotyp 5** - European bat lyssavirus, EBL 1, Evropský netopýří virus 1

**sérotyp 6** - European bat lyssavirus, EBL 2, Evropský netopýří virus 2

**sérotyp 7** - Australian bat lyssavirus, Australský netopýří virus

**Tabulka č. 1: Přehled rodu Lyssavirus**

Genotyp	virus		Zdroj	Výskyt
1	Rabies v.		Pes, liška, jezevec, netopýr aj.	Celý svět
2	lagos		Netopýři, kočky	Afrika (vzácný)
3	Mokola		Rejsci, kočky	Afrika
4	Duvenhage		Hmyzožravý netopýr	Afrika (vzácný)
5	EBLV typu 1	Typ 1a	Hmyzožravý netopýr	Nizozemí, Dánsko, Německo, Polsko, Maďarsko, Rusko, Francie
		Typ 1b	Hmyzožravý netopýr	Nizozemí, Francie, Španělsko
6	EBLV typu 2	Typ 2a	Hmyzožravý netopýr	Nizozemí, Británie, Německo, Ukrajina
		Typ 2b	Hmyzožravý netopýr	Švýcarsko
7	Australský v. netopýrů		Kaloni, netopýři	Austrálie, snad i Filipíny

Pozn. Rod Lyssavirů se dělí na dvě skupiny. Do druhé patří viry Lagos a Mokola. Všechny ostatní patří do první skupiny vyvolávající smrtící encefalitidu lidí, kdežto druhá skupina je méně patogenní. Ale v. Mokola byl asi původcem tří známých onemocnění lidí, včetně jednoho úmrtí na encefalitidu bez typických projevů vztekliny.

Situace v Nizozemí je neobvyklá tím, že jsou zde tři typy EBLV, včetně izolovaného typu 2a od *Myotis dasycneme*. Na Ukrajině byl zaznamenán jediný izolát. Na Filipínách pouze serologický průkaz přítomnosti viru.

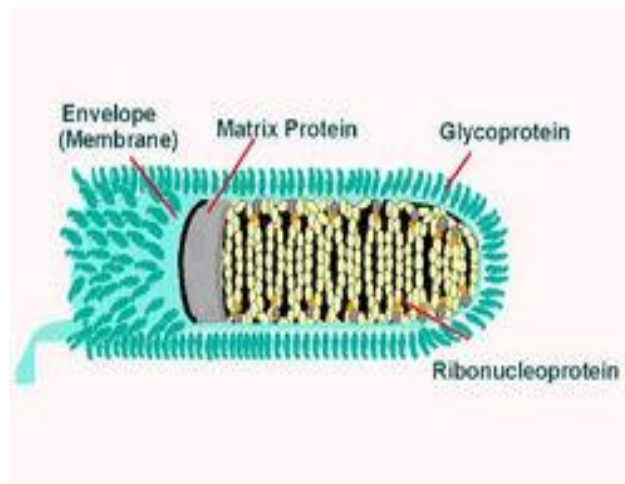
**Zdroj:** Plesník, V. *Lysaviry*. č. 207 listopad 2004. Dostupný na <http://www.zuova.cz/informace/smd/smd207.pdf>

## 4.2. Morfologie

Virus vztekliny se vyznačuje poměrně jednoduchou stavbou partikule i genomu. Po chemické stránce obsahuje asi 25% lipidů, 6,7% proteinu a zbytek tvoří glykoprotein, uhlohydráty a RNA.

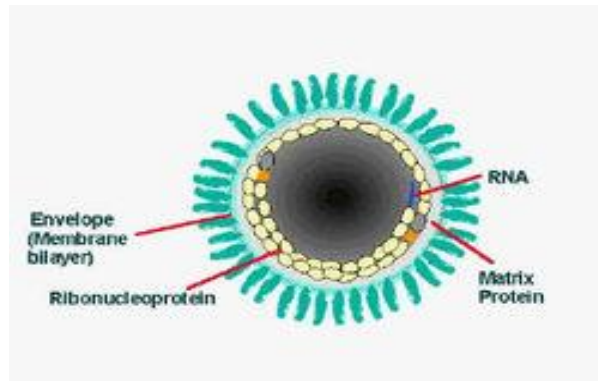
Viriony vztekliny obsahují jednořetězcovou – RNA a RNA transkriptázu. Jsou značně rezistentní, rychle se však inaktivují v izotonickém roztoku chloridu sodného. Protože obsahují lipidy, jsou citlivé k působení etheru. Byly popsány kulaté formy viru i virové částice nitkovitého tvaru.

Virová partikule je zpravidla podélně cylindrická, na jednom konci zakulacená a na druhém plochá, tvarem připomíná projektil. Její velikost se udává okolo 180nm délky a 75nm v průměru.



Vlastní genom je tvořen pravotočivou nesegmentovanou RNA obsahující 11 932 nukleotidů kódujících 5 strukturálních proteinů. L-protein (transkriptáza), N-nukleoprotein a Ns-fofoprotein jsou vázány na RNA a tvoří nukleokapsidu. Vnější obalová membrána je tvořena M-proteinem (matrix) a nejpovrchovějším G-glykoproteinem, které jsou zakotveny v lipidové dvojvrstvě. Mají kapsidu helikoidální symetrie. Povrch virionu má strukturu včelího plástu a je opatřen glykoproteinovými hroty zodpovědnými za tvorbu virusneutralizačních protilátek. Ty mají rozhodující význam při vytváření aktivní imunity proti infekci.

Povrchový glykoprotein je tedy hlavním antigenem antirabických vakcín.

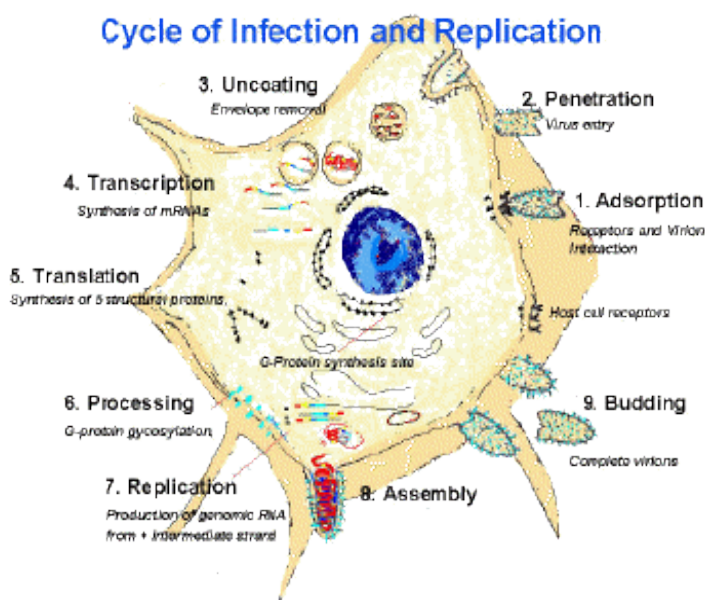


Strukturální protein nukleokapsidy se nazývá **antigen N** a je společný všem virům z rodu Lyssavirus. Lze jej prokázat komplementfixačním testem nebo imunofluorescencí. Povrchový glykoprotein, **antigen G**, je typově specifický a na základě rozdílů v jeho stavbě se virus vztekliny dělí do sérotypů.



## 4.3. Replikace viru

Virus vztekliny je neurotropní, má afinitu k nervové tkáni. Do buňky vstupuje přes acetylcholinový receptor. Replikuje se v cytoplasmě infikovaných buněk a dozrává pučením přes cytoplasmatickou membránu. Virové proteiny pak tvoří intracytoplasmatické inkluze viditelné ve světelném mikroskopu, tzv. **Babes-Negriho tělíska**. Jejich přítomnost je patognomickým znakem pro vzteklinu, nicméně v histologických preparátech se vyskytují asi jen v 50 % případů vztekliny. Nejčastěji se Negriho tělíska nacházejí v pyramidálních buňkách a dále v Purkyňových buňkách mozečku.



## 4.4. Infekciozita viru

Odolnost viru vztekliny proti fyzikálním, chemickým a biologickým vlivům je relativně velká. Zakopané kadávery zvířat mohou být i po několika týdnech zdrojem infekce. Přežívání viru ve vnějších podmínkách je ovlivňováno teplotou, vlhkostí, pH, obsahem bílkovin v médiu obklopujícím virus s UV zářením. Obecně lze říci, že nízké teploty virus konzervují, zatímco vysoké ho



inaktivují. Z literatury i vlastních pokusů, lze odvodit hodnoty pro přežívání viru vztekliny v různých teplotách.

**Tabulka č. 2: Doba přežívání viru vztekliny při různých teplotách**

Teplota prostředí	Doba přežívání
- 70 °C	roky
- 10 až -25 °C	měsíce
0 °C	týdny
20 °C	5 dní až týden
56 °C	inaktivace do 30 minut
100 °C	okamžitá inaktivace

*Zdroj: Svoboda, M., Pospíšil, Z., a kol. Infekční nemoci psa a kočky. Vydala Česká asociace veterinárních lékařů malých zvířat, Brno 1996. str. 112.*

Při kontaminaci předmětů infekčními sekrety, slinami apod. se vedle termální degradace uplatňuje i UV záření. Teplota 30 °C spolu s intenzivním slunečním svitem devitalizovala virus do 1,5 hodiny, zatímco bez slunečního svitu byl aktivní při stejné teplotě ještě za 20 hodin. Přitom nanesené kapky virové suspenze mohou být vizuálně suché. Znamená to tedy, že pouhé vyschnutí např. stažené kůže rabické lišky nemusí ještě znamenat devitalizaci viru.

O účincích dezinfekčních prostředků na virus lyssy je v literatuře řada zpráv, které se mnohdy rozcházejí v konečném hodnocení. Tento fakt lze vysvětlit různými podmínkami pokusů, hlavně pak různým obsahem bílkovin ve zkoumaném substrátu.

Většina běžně používaných dezinfekčních prostředků je účinná. Účinnost je obvykle potencována vyšší teplotou. Problematický je průnik prostředků do nitra větších fragmentů např. mozkové tkáně.

Virus je stabilní v rozsahu pH 5 – 10 a hodnoty pH nižší než 3 nebo vyšší než 11 působí velmi rychlou devitalizace. Lze tedy použít louhy i kyseliny.

Vzhledem k obsahu lipidů ve virové kapsidě mají tuková rozpouštědla dobrý inaktivační efekt (chloroform, metanol, éter). Na stejném principu se uplatňují i detergenty, saponáty, mýdla a kvarterní amonné báze. Jodové roztoky vodní i lihové ničí virus během 15 min., 3% Jodonal A působí do 5 min.

Dobry dezinfekcni ucinek maji chlorove preparaty (3% chloramin, chlorove vapno, atd.). Velmi ucinnny je formaldehyd a naopak pomalu a nedostatecne pusobi fenol.

Silne umele zdroje UV zareni devitalizuji virus za nekolik minut, slunezni paprsky asi do jedne hodiny. Nepusobi vsak dostatecne do hloubky.

Nejrychlejsi praktickou dekontaminaci zajisti ponozeni predmetu do vrouci vody nebo jejich opaleni plamenem.

### **4.4.1. Imunitní reakce organismu**

Inokulovaný virus je transportován do CNS prostřednictvím periferních nervů. Po vniknutí do mozku se v něm rychle množí a opět cestou nervového systému se šíří do řady různých tkání, včetně slinných žláz. V době prvých projevů nemoci je virus téměř v celém těle, obvykle však v té době ještě chybí prokazatelná imunitní reakce, která by pomohla vést k identifikaci onemocnění.

Dosud nemáme žádný test k diagnostice infekce již před začátkem nemoci. Diagnóza u lidí je proto založena na anamnestických údajích, na prvních příznacích, symptomech a na doplňujících informacích o epizootologické situaci.

V průběhu infekce je virus uložen intracelulárně, nejspíše v myocytech nebo neuronech, takže jejich antigeny jsou chráněny před detekcí imunitním systémem. Protilátková odpověď bývá u infikovaných osob obvykle nalezena až ve druhém týdnu nemoci, kdy se objevují protilátky vůči G a N proteinu. Na ochraně před nákazou se také uplatňuje buněčná imunita, a to konkrétně přirození zabíječi, jejichž hladina je obvykle snížena, což odpovídá slabému rozpoznávání antigenu a slabé aktivaci imunitního systému. Téměř jistý fatální konec onemocnění nastává při průniku viru do CNS.

## 5. Zdroj nákazy

Hostitelem viru jsou teplokrevní savci, virus je přítomen v jejich nervovém systému, slinách, moči, mléku, lymfě a krvi. Inaparentní formu onemocnění virus vyvolává u krev sajících netopýrů, u nichž je přítomen ve slinných žlázách.

Všichni savci jsou vnímaví k této infekci, ale především psovitě šelmy, jako vlci, psi, šakali, skunk, kojoti, lišky, to jsou hlavní zdroje pro onemocnění dalších živočichů. Šířit nákazu však mohou i šelmy kočkovité (kočka domácí i divoká, rys), kunovité (kuna, jezevec, tchoř), opice a netopýři.

Hlavní přenašeči lyssavirů jsou v různých geografických oblastech různí.

Z 19 řádů savců jsou jako rezervoár vztekliny důležité dva řády – Carnivora a Chiroptera. Rodentia mají pravděpodobně jen malý význam a stejně jako ostatní řády představují jen náhodné hostitele viru.

V Evropě je z divokých zvířat nejčastěji infikována liška, která je považována za rezervoárové zvíře. V severní a východní Evropě je to vlk.

Pozoruhodným rezervoárem a přenašečem nákazy v Mexiku, v Střední a Jižní Americe je netopýr (*Desmodus rotundus murinus*). Od roku 1977 je vztekлина netopýrů zaznamenávána také v Evropě, nejvíce při severním pobřeží kontinentu, ojediněle dokonce i v ČR (4 případy v letech 1994 – 2005). V rozvojových zemích zůstávají nejdůležitějšími rezervoárovými zvířaty volně žijící psi.

Rezervoárová zvířata mohou nakazit další druhy zvířat (vysoká zvěř, skot, různí hlodavci), které však představují sekundární články nakažového řetězce (jsou obětí vztekliny) a neudržují vlastní nakažové cykly.

Infikování mohou být i drobní hlodavci (např. myši), ale doposud nebylo prokázáno jimi vyvolané onemocnění u člověka. Mezi českými infektology existuje rozdíl v přístupu ke kousnutí malými myšovitými hlodavci (myš, hraboš, myšice) a poranění způsobenými středně velkými a velkými hlodavci (křeček, potkan, ondatra, veverka). Tento rozdílný přístup zřejmě pramení z faktu, že u malých hlodavců je menší množství slin a tedy i množství přeneseného viru je nepatrné. U větších hlodavců je pokousání spojeno s poněkud vyšším rizikem v důsledku přepokládané větší expozici (rozsah poranění, množství slin, apod.).

Nicméně kousnutí veverkou, krysou, křečkem a podobnými hlodavci jsou považovány za minimálně rizikové, respektive stejně málo nebezpečné jako kousnutí myši. Američtí experti přisuzují větší významnost pouze pokousání lesním svištěm (*Marmota monax*) nebo bobrem.

Zvířata jsou infekční již obvykle 3 až 5 dní (vzácně déle) před tím, než se u nich projeví známky onemocnění a potom po celou dobu nemoci.

Zvíře může mít zjevné příznaky vztekliny nebo k projevům a uhynutí dojde později (tzv. tichá forma vztekliny). Proto je nutné podezřelé zvíře pokud možno ihned zajistit a podrobit veterinárnímu vyšetření.

#### **5.1.1.1.1. Průběh vztekliny u zvířat**

Hlavní příznaky vztekliny jsou u všech zvířat obdobné. Klinicky se vzteklina projevuje ve dvou základních formách, a to ve formě zuřivé a ve formě tiché.

Zvíře trpící zuřivou formou vztekliny má tendenci být nervózní, agresivní, úzkostlivé a nebezpečné pro své okolí, zatímco zvíře s tichou formou onemocnění je ochablé, depresivní, apatické. Ve většině případů platí, že masožravci mají tendenci získat zuřivou formu vztekliny, přežvýkavci a koně mají sklony k němě formě. Formy vztekliny mohou při postupující infekci splývat, ale sternální poloha vleže a křečovité záchvaty jsou obvykle konečné klinické příznaky.

Téměř všechna zvířata mohou vzteklinou onemocnět, avšak vnímavost jednotlivých druhů zvířat se může lišit. Pes a kočka patří mezi zvířata středně vnímavá k infekci virem vztekliny. Z experimentálních studií vyplynulo, že kočka je např. 30-krát rezistentnější než skot a 300 000-krát odolnější než liška. Vnímavost psů je s kočkami zhruba srovnatelná, či ještě o něco nižší. U zvířat je důležitým faktorem vnímavosti věk. Mláďata jsou k infekci mnohem vnímavější než dospělí jedinci.

U rabických zvířat je virus přítomen velmi často ve slinné žláze. Frekvence výskytu je závislá vedle biologických vlastností viru i na druhu zvířete a velikosti infikující dávky. V experimentech se jasně prokázalo, že obsah viru ve slinné žláze je v recipročním vztahu k infekční dávce. Čím nižší byla infekční dávka, tím vyšší bylo procento postižení slinných žláz a byl vyšší i finální titr viru.

Nejvyšší výskyt viru ve slinných žlázách je obvykle uváděn u lišek a skunků, a to v 90 – 100% případů. U ostatních volně žijících zvířat se uvádí 83% postižení u jezevců a 50% u kun.

Z domácích zvířat vykazují kočky přibližně 80% pozitivitu a u skotu se virus slinnou žlázou vylučuje zhruba v 80 – 90% případů. U psů bývá frekvence přítomnosti viru ve slinné žláze překvapivě nižší, zhruba v rozsahu 30 – 70%. Vyšší frekvenci lze očekávat při endemickém výskytu vztekliny psů, kde virus cirkuluje trvale v populaci psů a má pro tento druh i vyšší patogenitu s afinitou ke slinné žláze.

### 5.1.2. Vzteklna psů

Délka inkubační doby je značně variabilní a závisí na velikosti infekční dávky, která pronikla do rány, vlastnostech virového kmene, vzdálenosti poranění od CNS i celkového stavu organismu a stresových faktorech. Může se pohybovat od 10 dnů až do několika měsíců. Nejčastější délka inkubační doby bývá v rozmezí 3 – 8 týdnů.

Celkový klinický obraz vztekliny u psů je obvykle klasifikován podle charakteru převládajících příznaků jako tichá nebo zuřivá forma. Většina psů však obvykle vykazuje smíšené příznaky obou forem.

U *zuřivé formy* pak většina rozlišujeme 3 stádia:

1. prodromální
2. excitační (iritační)
3. paralytické (depresivní).

Během **prodromálního stadia**, které trvá 2 – 3 dny, bývají pozorovány změny v chování a temperamentu psa. Agresivní jedinci se stávají přítulnými a naopak. Často je pozorována apatie, neposlušnost, zalézání do tmavých koutů (fotofobie), bezdůvodné vrčení či vytí. Pes přestává poznávat známé lidi, je neklidný, opakovaně lehá – vstává, chodí dokola. Někdy je možno pozorovat lapání po fiktivních předmětech, jakoby lovil mouchy. Poměrně typickým příznakem jsou parageusie a parorexie s požíváním nestrávitelných předmětů jako je dřevo, hlína, sláma, kamení nebo sklo. Chuť k příjmu potravy je snižena a v důsledku obrny hltanu se začínají projevovat polykací potíže s následným

výtokem slin. Chůze se stává labilní a svalový tonus je zvýšený. Tělesná teplota může být mírně zvýšená, oční pupily dilatované, pupilární reflex snížený, třetí víčko vyhřezlé a překrývající část očního bulbu. Při klinickém vyšetření zvířete, které poranilo člověka, proto neopomeneme posoudit reakci pupil na osvit a pátráme po anisokorii.

V **excitačním stadiu** trvajícím v průměru 3 dny jsou příznaky již výraznější. Pes je zřetelně neklidný, nervózní a nechá se snadno vydráždit k agresivní reakci. Někdy bez příčiny napadá vše živé ve svém okolí včetně člověka. Zvířata zavřená v klecích koušou do mříží a předmětů bez ohledu na zraňování čelistí, jazyka a lámání zubů. Záchvaty zuřivosti bývají vzápětí vystřídány depresí a schváceností. V důsledku paralýzy laryngeálních svalů jsou hlasové projevy atypické – štěkot bývá ochraptělý nebo ve vysoké tónině. Zvířata již nemohou přijímat potravu (paralýza hltanu), jazyk vyčnívá z tlamy a patrná je silná salivace. Hydrofobie popisovaná u člověka se u zvířat nevyskytuje, neboť nemají kauzální myšlení a pohled na vodu neevokuje polykací potíže při pití. Rektální teplota dosahuje v tomto stadiu hodnot 40 – 40,5 °C.

Během **paralytického stadia**, které trvá 3 – 5 dní, počáteční paralýza svalů hlavy a šíje zasahuje další svalové skupiny. Dochází k ochrnutí pánevních i hrudních končetin a následně celého těla. Zvířata jsou afonická, tj. bez schopnosti hlasových projevů, tělesná teplota klesá pod normu a nastupuje kóma. Smrt nastává v důsledku paralýzy dechového centra.



U tzv. *tiché formy* excitační stadium prakticky chybí a prodromální příznaky přecházejí bez projevů agresivity přímo do stadia paralytického.

V literatuře byly popsány další atypické formy vztekliny psů, ale většinou se jedná o údaje z jiných kontinentů, které u nás nepřicházejí prakticky v úvahu.

Ojedinele bylo zaznamenáno také vyléčení psů po experimentální infekci nebo intermitentní dlouhodobé vylučování viru ve slině psů infikovaných kmeny viru izolovanými v Etiopii. Diagnóza u těchto abortivních forem infekce se opírá o průkaz antirabických protilátek v mozkomíšním moku i v periferní krvi. Přítomnost protilátek v likvoru je specifická pro probíhající onemocnění, zatímco u očkovaných jedinců se prokazují specifické protilátky pouze v krevním séru. Podobně je tomu u psinky.

### **5.1.3. Vzteklna koček**

U koček se častěji vyskytuje zuřivá forma vztekliny s dominující agresivitou v klinické fázi. Často dochází k aktivnímu napadání, poškrábání a pokousání i několika lidí, kteří se vyskytnou v okolí nemocného jedince.

Inkubační doba vztekliny u koček je obvykle 4 – 6 týdnů, ale může se pohybovat v rozmezí 2 – 12 týdnů.

V počátečním (prodromálním) stadiu vztekliny koček jsou nejčastěji uváděny jako prvotní příznaky: letargie, anorexie, nervozita, neklid (úzkost), předrážděnost, nepřítomný pohled v očích. Velmi často příznakem je zvýšená frekvence hlasových projevů. Kočka často (ochraptěle) mňouká kolísavým vysokým tónem. Prodromální stadium obvykle trvá 2 – 3 dny.

Další vývoj nemoci přináší výraznější klinické projevy. Přidávají se svalové třesy, parézy, poruchy pohybu, labilní chůze a hojná salivace. Někdy se objeví zvracení. Zorničky mohou být rozšířené a korneální reflex snížený, tělesná teploty bývá zvýšená. Projevuje se značná předrážděnost a časté agresivní útoky, např. na předměty vložené do blízkosti nemocného zvířete.

V konečném stadiu nastupují ascendentní paralýzy, konvulze, kóma a smrt. Celý průběh trvá obvykle 4 – 7 dní.

Tichá forma vztekliny se u koček objevuje v 15 – 20% případů.



V současné době díky dosti intenzivnímu chovu koček u nás, je kočičí populace daleko větším rizikem pro přenos tohoto onemocnění, než populace psů. Vzteklna koček je vzhledem k jejich značné agresivitě v klinické fázi onemocnění i velkém rozšíření těchto zvířat u nás epidemiologicky velmi závažná. Přenosu nákazy ve směru liška – kočka napomáhá do značné míry i způsob života polodivokých populací koček a překrývání užívaného teritoria s liškami.



## 5.1.4. Vzteklna lišek

Liška obecná (*Vulpes vulpes*) je jedním z nejcitlivějších druhů k viru vztekliny. Snadno se infikuje a k jejímu nakažení postačí 5 myších infekčních dávek. Lišky dosahují v podmínkách střední Evropy vysoké populační hustoty. Nemají u nás téměř žádných přirozených nepřátel při relativním dostatku potravy. Jeden liščí pár s mláďaty obývá teritorium 0,2 - 10 km<sup>2</sup>. Mláďata, kterých bývá 4 - 6 i více, opouštějí rodiče ve věku 6 měsíců a následně vyhledávají vlastní loviště. Většina z nich (asi 3/4) zůstává v okruhu 5 km, 15 % nové populace migruje do vzdálenosti 25 km a 10 % i dále. Byli uloveni jedinci ve vzdálenosti 140 km od místa značení. Tato migrace spolu s vysokou populační hustotou jsou hlavními předpoklady šíření a udržování nákazy.

Období od nakažení do propuknutí nemoci trvá zhruba 4 - 6 týdnů. Vzteklé lišky nápadně mění své chování. Ztrácejí přirozenou plachost, přicházejí k lidským obydlím, napadají psy, drůbež a jiná domácí zvířata i za bílého dne. Postupně vykazují pohybové poruchy, labilní chůzi a ochrnutí. Následuje agonie a úhyn. Celý průběh nemoci trvá 4 - 7 dní. Nemocné lišky téměř v 100% vylučují slinami velké množství infekčního viru. Ten zde může být přítomen i několik dní před nástupem prvních příznaků, kdy ještě nejsou patrné změny chování. Z hlediska ohrožení člověka je toto stadium velmi nebezpečné. Nákaza se přenáší nejčastěji právě průnikem infekční sliny do čerstvé rány např. při kousnutí.



## 5.1.5. Netopýr a riziko vztekliny

Lidé mají často o netopýrech mylné představy. Např., že jsou slepí, že se jedná o hlodavce, popř. ptáky, že všichni sají krev, a že většina z nich má vzteklinu. Netopýři přitom hrají klíčovou roli v ekosystému po celém světě, od deštných pralesů, až po pouště, a to zejména tím, že požívají hmyz, včetně zemědělských škůdců.

Tvrzení o tom, že většina netopýrů má vzteklinu, nelze potvrdit, protože pokud by se tato skutečnost zakládala na pravdě, znamenalo by to, že by byly vyhynulí, protože i u netopýrů onemocnění probíhá pod typickým klinickým obrazem vztekliny, včetně fatálního konce.

Lyssa netopýrů byla rozpoznána teprve v posledních asi 55 letech, ještě stále jsou zjišťovány nové lyssaviry. Fylogenetické studie naznačují, že vzteklinu ani zdaleka není primární infekcí psů a že se vyvíjela mezi hmyzožravými netopýry o 900 – 1500 let dříve než mezi masožravci. Na všech kontinentech, s výjimkou Antarktidy, bylo zjištěno, že rezervoárem lyssavirů jsou netopýři. Dnes je známo 7 genotypů lyssavirů, a všechny byly izolovány od netopýrů.

U onemocnění získaného od netopýrů je problém hlavně v tom, že chybí údaje o kontaktu s netopýry a často se neví, jakým způsobem došlo k nákaze. Řada lidí neví, že poranění netopýrem je co do přenosu vztekliny nebezpečné, a proto se o něm ani nezmiňuje.

Lyssaviry netopýrů se liší od lyssavirů nelétavých savců. V Evropě se u netopýrů často vyskytuje typ EBL 1 případně EBL 2 (European Bat Lyssavirus 1, 2). Netopýři lyssaviry udržují své nákazové cykly pouze v populaci netopýrů, především druhu *Eptesicus serotinus* a rodu *Myotis*, ale i dalších. Ojedinele dochází k přenosu na ostatní savce. Netopýří lyssaviry jsou z imunologického hlediska velmi podobné klasickému viru vztekliny, takže standardně používané metody profylaxe jsou proti nim dostatečně účinné.

Epidemiologická data závisí především na počtu vyšetřených netopýrů. Ten je ale v různých státech velmi rozdílný, všeobecně jsou počty vyšetřených netopýrů zanedbatelné ve srovnání s vyšetřeními ostatních rezervoárových zvířat. Důvodem této nevalné surveillance infekce EBVL v Evropě může být fakt, že

mnohem nebezpečnější je vzteklina lišek. Orální vakcinace lišek potlačila v západní Evropě epizootii vztekliny, ale neuvažuje se o žádném očkování netopýrů a redukce počtu těchto chráněných zvířat nepřichází v úvahu. Kontrola EBVL je proto pokládána za neřešitelný problém.

Změny v prevalenci viru, chování lidí nebo ekologie netopýrů, mohly přispět k častější expozici lidí s EBLV, i když i tato častější expozice je ve srovnání s ostatními zanedbatelná.



### **5.1.5.1. Lyssa u netopýrů v ČR**

U nás není důvod se obávat vztekliny netopýrů, nákaza člověka od netopýra je spíše hypotetická. Zatím naposledy byla zjištěna vztekлина u netopýra v roce 2005, a to na území Jižní Moravy, konkrétně na Vyškovsku.

Vyškovský případ byl u nás teprve čtvrtým případem nálezu vztekliny u netopýra. První popsany nález vztekliny u netopýra byl v Uherském Hradišti v roce 1994. Další dva případy následovaly v roce 1999 v Brně.

Šlo o hojně rozšířený druh netopýra hvízdavého (*Pipistrellus pipistrellus*), který je naším nejmenším netopýrem a je rozšířen v celé kontinentální Evropě. U nás je hojně rozšířen např. na Plzeňsku, Brněnsku, jižní Moravě a v Jeseníkách. Jde o typický šterbinový druh, který osazuje různé skuliny, pukliny, např. v lidských obydlích za okenními rámy, ve zdech apod. Mnohdy vytváří při přeletech dočasné kolonie až o několika stech jedincích, a to je pak ideální stav pro přenos nákazy mezi jednotlivými jedinci v kolonii.

U čtyř výše zmíněných netopýrů, kteří téměř nemigrují, byl prokázán stejný virus EBL 1, z čehož plyne, že tento virus se na našem území vyskytuje endemicky.

### **5.1.5.2. Poslední záchyt u netopýra v ČR**

Dne 9. května 2005 našly dvě dívky na sídlišti ve Vyškově ležícího, živého netopýra. Vzaly si ho domů, uložily do krabice a schovaly ho ve sklepní místnosti. Zde se o něj bez vědomí rodičů staraly. Podívat se na nemocného netopýra a pohladit si ho přišly další čtyři jejich kamarádky. Děti odjížděly druhý den do školy v přírodě, a protože netopýr ráno nevypadal lépe, odnesly ho ještě před odjezdem do ordinace veterinárního lékaře. Ten zvíře utratil a odeslal ho k vyšetření do laboratoře Státní veterinární správy v Olomouci. Pro suspektní nález v mozku byl netopýr odeslán do Národní referenční laboratoře pro vzteklinu. Zde bylo 13. května 2005 onemocnění potvrzeno. Byla okamžitě informována Krajská hygienická stanice Jihomoravského kraje, která zajistila preventivní opatření. Všech šest dívek, které přišly do kontaktu s nakaženým netopýrem, bylo ještě týž den hospitalizováno na Klinice dětských infekčních nemocí Fakultní nemocnice Brno. Zde se všechny podrobily antirabické vakcinaci

a čtyři dívky dostaly navíc ihned sérum, a to pro drobná poranění na rukou, která mohla být způsobena netopýrem.

### **5.1.5.3. Lyssa netopýrů v Evropě**

První zaznamenaný případ vztekliny u netopýra v Evropě byl prokázán v roce 1954 v Německu. Od roku 1977 WHO pravidelně sleduje výskyt vztekliny u netopýrů. Od tohoto roku do roku 2005 bylo v Evropě zaznamenáno celkem 769 případů vztekliny u netopýrů a byla registrována 4 humánní úmrtí.

- v roce 1977 na Ukrajině – zemřela 15letá dívka na vzteklinu po kousnutí infikovaným netopýrem do prstu
- v roce 1985 v tehdejším SSSR - zemřela 11letá dívka po kousnutí netopýrem do rtu
- v roce 1985 ve Švýcarsku – zemřel na vzteklinu zoolog
- v roce 2002 ve Skotsku – paradoxně ochranář netopýrů.

Poslední dva jmenované případy měly četné kontakty s netopýry a mnohočetná pokousání.

Z celkového počtu 769 případů největší výskyt případů trvale na severní pobřeží kontinentu, v Dánsku (214 případů), Holandsku (275), Německu (162) a Polsku (52). V ostatních zemích jsou výskyty spíše ojedinělé. Celkem se vzteklina netopýrů vyskytla ve 13 evropských státech. Nejčastěji postiženým druhem je netopýr večerní (*Eptesicus serotinus*), ale vzteklina byla již zjištěna u netopýra pobřežního, hvízdavého i parkového.

O formách přenosu vztekliny netopýrů je málo poznatků, neboť netopýři patří mezi ohrožené druhy a jsou v celé Evropě přísně chráněni. Na světě žije 980 druhů netopýrů, což je 24 % všech známých druhů savců. Přenos vztekliny usnadňuje hlavně život netopýrů v koloniích a značná migrační aktivita některých druhů i jedinců.

### **5.1.5.4. Prevence**

Lidé by si měli dávat pozor na jakékoli podezřelé chování netopýrů a měli by se vyvarovat jakéhokoli kontaktu s nemocnými, poraněnými a neschopnými letu či mrtvými. Soukromí veterinární lékaři i pracovníci státního veterinárního dozoru na krajských veterinárních správách, či jejich inspektorátech dobře vědí,

že takováto zvířata je nutné podrobit vyšetření na vzteklinu. Jim, popřípadě policii také má nálezce zvíře oznámit.

K přenosu dochází zpravidla kousnutím, ale nevylučuje se zcela přenos vzduchem v uzavřených jeskyních (zvířený prach s močí a trusem). Zde je pak na místě obezřetnost a doporučuje se důkladná anamnéza a zvážení očkování. Lidé, kteří se profesně netopýry zabývají, tj. zoologové, nebo se pohybují v jejich blízkosti, jako např. jeskyňáři, turisté či trampové, by se měli chránit preventivním očkováním proti vzteklině.

Za určité ohrožení lze považovat i přítomnost netopýra v ložnici spících dětí, nebo i tvrdě spících dospělých. Kousnutí netopýrem může být tak malé, že se ranka někdy ani nenajde. V případě podezření, nebo poranění je potřeba každý případ konzultovat s lékařem. Případnému propuknutí nemoci spolehlivě zabrání včasné očkování. Je-li k dispozici podezřelý netopýr, musí se vyšetřit. Při výskytu netopýrů v domech a bytech není třeba se obávat, pokud nedojde k přímému kontaktu. Když netopýři vylétnou, je dobré utěsnit vletové štěrbinu a otvory, a tak zabránit jejich příští návštěvě.

O vzteklině netopýrů i promořenosti jejich populací virem vztekliny víme velmi málo, neboť počty vyšetřených jedinců u nás jsou malé, obvykle do deseti kusů za rok a systematický výzkum v tomto směru se rovněž neprovádí.

První pomoc po poranění spočívá ve vymytí rány mýdlem a dezinfekci.

## 6. Cesta přenosu

Virus je obsažen ve slinách infikovaných zvířat, a tak je nejčastější cestou přenosu pokousání. Možný je i přenos poškrábáním a vzácně i kontaminací neporušené kůže nebo sliznic. V každém případě při poranění neznámým domácím nebo divokým zvířetem je nutno obrátit se na lékaře, který rozhodne o očkování, případně o veterinárním vyšetření a sledování domácího zvířete, které člověka zranilo.

Interpersonální přenos je teoreticky možný, ale nebyl nikdy popsán. Zvláštní výjimkou je několik popsaných případů vztekliny, kdy k přenosu došlo transplantovanými orgány (např. rohovkou, ledvinami). Ojediněle byl popsán přenos vzdušnou cestou v jeskyních s miliony netopýrů, kde může dojít k přenosu nákazy infekčním aerosolem, další způsob možného přenosu je laboratorní infekce.

K přenosu viru z člověka na člověka může dojít porušenou kůží, nebo kontaktem se sliznicí. Kontakt infekčního materiálu s neporušenou kůží se nepovažuje za nebezpečný. Při zachování běžných pravidel a použití ochranných pomůcek je riziko pro zdravotnický a laboratorní personál extrémně nízké. Určité nebezpečí představuje orální sekrece nemocného pacienta, různé zákroky na něm (intubace) a poranění použitými ostrými nástroji atp. U rodinných příslušníků jsou potenciální expozicí tělesné kontakty, sexuální aktivity, líbání na ústa, společné používání příborů, nádobí a podobně.

### 6.1. Transplantace a vzteklna

Transplantace jsou z hlediska přenosu infekčních chorob považovány za bezpečné. Proto případy přenosu vztekliny infikovanými orgány po transplantacích v USA a Německu byly nemilým překvapením.

Národní centrum pro infekční choroby (CDC) ve Spojených Státech zveřejnilo 1. června 2004 informaci o přenosu vztekliny prostřednictvím transplantovaných orgánů. Zdrojem byl muž pocházející z Arkansasu, který zemřel na subarachnoidální krvácení a byl posouzen jako vhodný dárcce orgánů a



příčina smrti klasifikována jako neinfekční. Následně mu byly vyjmuty plíce, játra a ledviny. Standardní vyšetřovací postupy neodhalily žádné kontraindikace a orgány byly transplantovány čtyřem pacientům. Jeden z nich (plicní transplantace) zemřel při operaci. Zbývající tři pacienti po úspěšné transplantaci jater či ledviny onemocněli v rozpětí 21 – 27 dní za příznaků neurologického postižení, respiračních potíží a encefalitidy s následným exitem.

Laboratorní vyšetření sekčních vzorků CNS potvrdilo u všech tří recipientů diagnosu lyssy. Imunofluorescenční vyšetření mozku bylo pozitivní na vzteklinu, histologicky byly prokázány Babes-Negriho tělíška v nervových buňkách a elektronovou mikroskopií rhabdovirové partikule. Antigenní typizace prokázala, že se jedná o netopýří variantu lyssaviru. Antirabické protilátky byly zjištěny v krvi 2 recipientů i ve vzorku krve dárce.

Z patogeneze vztekliny víme, že lyssavirus je striktně neurotropní agens šířící se centripetálně po nervech z periferie (místa infekce) do CNS. Po masivním pomnožení se pak stejnou cestou dostává v různé míře v závislosti na inervaci do různých orgánů a tkání. Tak lze vysvětlit přítomnost viru v transplantovaných orgánech. Pokud nedojde k výraznému poškození CNS mohou být klinické symptomy jen mírné, nebo nespecifické a onemocnění lyssou se nebere v úvahu. Již z minulosti je znám opakovaný přenos vztekliny (celkem v 8 případech) transplantací oční rohovky. Uvedený případ je prvním přenosem vztekliny orgánovou transplantací.

Na základě této události byla zahájena antirabická imunoprophylaxe u řady lidí z okolí pacientů. Byla přehodnocena a rozšířena kritéria pro vyhodnocení rizika možné expozice u ošetřujícího personálu i rodinných příslušníků.

Odborníci CDC nyní přehodnocují soubor vyšetření zabezpečujících vhodnost dárce orgánů.

Uvedený případ je velmi unikátní. Jde o první přenos vztekliny transplantací infikovaných orgánů recipientům, u kterých je navíc zavedena imunosupresivní terapie, což nepochybně napomohlo i rozvoji následné infekce.

V prosinci 2004 došlo ve Fakultní nemocnici v Mohuči (Německo) k úmrtí 26leté ženy na srdeční zástavu po předávkování kokainem a extází. Protože byly splněny podmínky pro dárcovství orgánů, byly její ledviny, plíce, játra, slezina a

slinivka břišní použity k záchraně čtyř pacientů. Dále byly použity obě oční rohovky pro dva příjemce. Do tří týdnů po transplantaci došlo k úmrtí tří pacientů. První pacientka, které byly transplantovány plíce, zemřela 18. ledna 2005 v Hannoveru. Druhý pacient, jemuž byla transplantována ledvina, zemřel 21. ledna 2005 také v Hannoveru. Třetí muž, příjemce druhé ledviny a slinivky břišní, zemřel o několik dní později v Marburgu. Čtvrtý muž s transplantovanými játry neonemocněl, protože v průběhu roku 2004 byl očkovan proti vzteklině, a měl tak dostatečný titr protilátek. Dodatečným histologickým vyšetřením mozku 26leté dárkyně byly nalezeny Negriho inkluze a imunohistochemickými metodami zjištěny virové partikule vztekliny. U příjemců orgánů byla vzteklina intravitálně diagnostikována pozitivní PCR reakcí ve slině a dále průkazem antigenu v korneálních otiscích. Epidemiologickým šetřením bylo zjištěno, že dárkyně cestovala v říjnu 2004 po Indii, kde se pravděpodobně nakazila, ale nejevila žádné příznaky onemocnění.

Uvedené případy určitě nutí k zamyšlení nad rozsahem kontrolních vyšetření dárců i orgánů určených k transplantacím.

# 7. Diagnostika onemocnění

Diagnostikovat se dá toto onemocnění jak na živém, tak na mrtvém jedinci (jak na člověku, tak na zvířeti). Diagnóza se stanovuje na základě anamnézy, klinického obrazu a laboratorního vyšetření.

Základní metodou laboratorní diagnostiky vztekliny u zvířat i lidí je nepřímá imunofluorescence. Imunofluorescencí se prokazují virové antigeny přímo ve tkáni nakaženého jedince. Diagnostika je relativně rychlá, přesná a levná. Jedná se ovšem o posmrtný způsob diagnostiky a nedá se tedy použít při diagnostice vztekliny u lidí. V tomto případě ji lze využít pouze jako metodu potvrzení úmrtí pacienta.

Důležité je připomenout, že nejsou k dispozici žádné metody laboratorního průkazu viru, které by bylo možno využít ještě v inkubační době.

## 7.1. Diagnostika vztekliny u zvířat

Stanovení diagnózy, obzvláště na počátku onemocnění, není snadnou záležitostí. Pokud dojde k poranění člověka zvířetem, měli bychom u zvířat provést po zjištění údajů nacionále a patřičné anamnézy, celkové klinické vyšetření. Zásadně by se neměla opomínat změřit tělesná teplota a posoudit pupilární reakce na přímý osvit.

Kromě klinického vyšetření neexistuje žádný jednoduchý a jednoznačný laboratorní test. O intravitální diagnostiku se lze pokusit „korneálním testem“, tj. zhotovením otisků rohovky oka na podložní sklíčko a následným vyšetřením imunofluorescenční metodou.

Dále byla popsána i možnost průkazu specifického antigenu v nervových pleteních chlupových folikulů v biopticky odebraných vzorcích kůže z hlavy a šíje nemocného zvířete. Žádná z intravitálních diagnostických metod nedosáhla většího rozšíření, a to zejména pro nebezpečí při odběru vzorků a malou průkaznost. Metody jsou použitelné prakticky až v době, kdy onemocnění vrcholí a ostatní symptomy jsou již zřetelné.

Při stanovení diagnózy je třeba vždy zvážit celkovou epizootickou situaci a možnost přenosu nákazy z volné přírody i při různých cestách se zvířaty, apod. Důležitý je např. údaj o pozorovaném poranění psa nebo kočky v minulých měsících a o očkovací anamnéze zvířat.

Dále je třeba vycházet z anamnestických údajů majitele, který má možnost déle sledovat některé přechodné odchylky v chování a posoudit dynamiku vývoje klinických projevů.

Klinický vývoj vztekliny obvykle dosti dramaticky graduje v průběhu několika dní, což ho může odlišit od dalších onemocnění.

V případě důvodného podezření z onemocnění vzteklinou se zvíře utratí a odešle neprodleně k laboratornímu vyšetření. To je rozhodující při stanovení konečné diagnózy.

Po dlouhé období byla laboratorní diagnóza založena na průkazu Babes – Negriho tělísek v histologických preparátech z mozků podezřelých zvířat. Přítomnost těchto eozinofilních inkluzí (totožných s virovou matrix) s vnitřní bazilární granulací je pro vzteklinu patognomická, ale nevyskytují se ve všech případech onemocnění.

V současné době je hlavní diagnostickou metodou přímý imunofluorescenční test, doplněný v indikovaných případech biologickým pokusem nebo izolací viru na tkáňových kulturách. Imunofluorescenční technika umožňuje stanovení diagnózy v průběhu 2 – 3 hodin s vysokou specifitou a záchytností. Další výhodou této metody je i její použití u vzorků částečně hnilobně narušených nebo dokonce u exhumovaných kadaverů.

Princip metody spočívá v navázání specifické protilátky značené fluoreskujícím barvivem na antigen vzteklinového viru, s následným znázorněním ve fluorescenčním mikroskopu. Specifické inkluze indikují přítomnost antigenu (virové matrix) uvnitř i vně nervových buněk. Jsou různé velikosti Negriho tělíška. K vyšetření ve specializovaných laboratořích se odesílají celé kadavery nebo hlavy zabalené tak, aby nedocházelo k vytékání různých sekretů. Důležité je podchlazení nebo zamražení vzorků před odesláním jako prevence nežádoucího hnilobného rozkladu.

Patologický obraz není na rozdíl od výrazné kliniky příliš bohatý ani charakteristický. Při pitvě psů nacházíme někdy eroze na sliznici ústní a jazyku, dále pak překrvení slinných žláz a jejich okolí. Žaludek bývá prázdný nebo může obsahovat nestravitelné předměty (corpora aliena). Po otevření dutiny lebeční zjišťujeme překrvení, mírný edém mozku a mozkových plen. Histologicky bývá prokazována nehnisavá encefalitida s lymfocytárními perivaskulárními infiltracemi. V neuronech mozku a nervových gangliích se mohou nacházet pro vzteklinu specifické, výše zmíněné Babes – Negriho inkluze.

Diferenciálně diagnosticky je třeba vzít v úvahu všechna infekční i neinfekční onemocnění CNS, periferní polyneuropatie, jaterní encefalopatie, intoxikace, poranění, přítomnost cizích těles v počátečním úseku zažívacího traktu, vývojové vady atd. U psu přichází do úvahy nervová forma psinky, ale i jiné encefalitidy. Vzteklinu odlišuje většinou poměrně rychlý progredující průběh nemoci vzdorující jakékoli léčbě.

Při diagnostice vztekliny je třeba u zvířat vyloučit všechny encefalopatie infekčního či neinfekčního původu, jež se projevují nějakými nervovými příznaky.

Konkrétně je třeba odlišit:

- u skotu – Aujeskyho choroba, BSE;
- u ovcí – scrapie, Aujeskyho choroba;
- u psů – psinka, Rubarthova choroba, Aujeskyho choroba, Surra, atd.

Z neinfekčních nemocí je důležité vyloučit například otravu strychninem či olovem.

## 7.2. Diagnostika vztekliny u lidí

Potvrzení diagnózy vztekliny již za života pacienta ovlivňuje jak jeho ošetřování, tak chování příbuzných a personálu, zabrání se tak zbytečnému vyšetřování a umožní charakterizaci viru. Intravitálně je nutno provést celkové klinické vyšetření. Pro možnou infekci svědčí zvýšená teplota a nenormální reakce zornice (zornice se při osvětlení např. rozšíří, místo aby se zúžila, nebo každá zornice reaguje jinak).

Dalším možným testem je tzv. korneální test, kdy se provede otisk rohovky jedince, ten se pak obarví a navázané barvivo se detekuje pomocí imunoflorescentního mikroskopu. Běžně užívané testy mohou v krvi prokázat zmnožení neutrofilů. Nevelkou pleocytosu má však v prvním týdnu nemoci jen 60% pacientů. Diagnóza může vycházet z časné identifikace antigenu viru nebo jeho RNA, z časné izolace viru a u neočkovaných osob z průkazu protilátek.

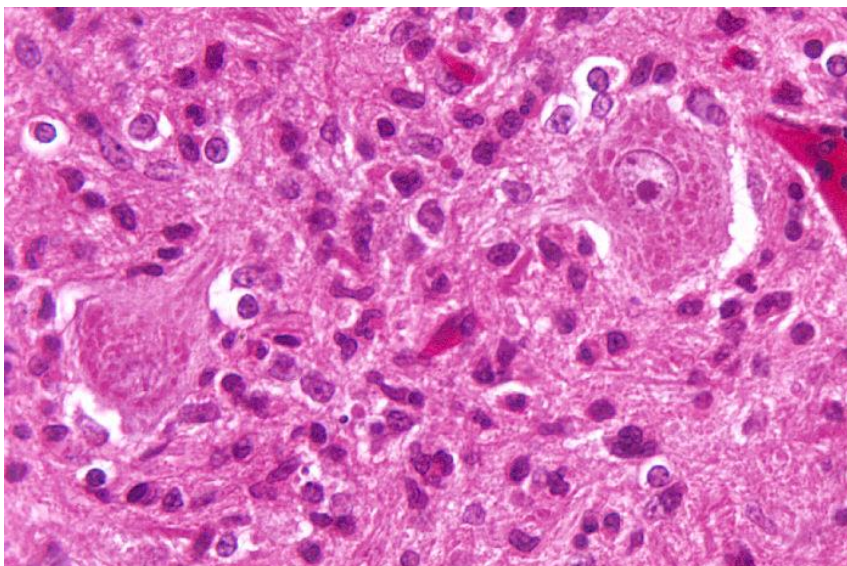
Na mrtvém se diagnostika provádí z odebrané mozkové tkáně. I zde je několik možných technik diagnostiky lišících se přesností i rychlostí provedení.

V minulosti se dělaly také histologické řezy. U nemocných se často vyskytovaly typické intracytoplasmatické inkluze (tvořené virovými proteiny) zvané Babes-Negriho tělíska. Nejčastěji se tvoří v Purkyňových a pyramidálních buňkách Ammonova rohu. Přestože jsou patognomickým znakem pro vzteklinu, od použití histologie se v diagnostice vztekliny opustilo, jejich nepřítomnost totiž vzteklinu ani zdaleka nevylučuje.

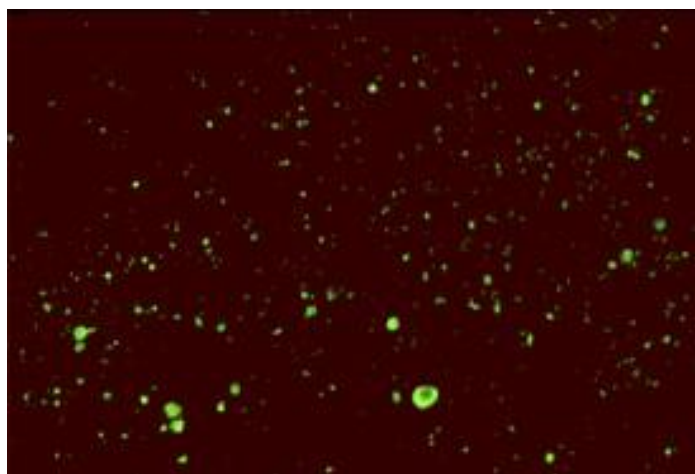
V současnosti se provádí diagnostika testem z otiskových (vyšetřovaná tkáň se otiskne) nebo roztěrových (vyšetřovaná tkáň se rozetře) preparátů z vybraných míst CNS (Ammonovy rohy, čtverohrbolí, prodloužená mícha, mozeček). Připravené preparáty se vyšetřují dále podobnou technikou jako test korneální.

Dojde-li k poranění člověka a máme negativní výsledek testu z mrtvého zvířete provádí se biologický pokus na skupině sajících laboratorních myších. Pokusná zvířata jsou sledována po dobu 30 dnů a u uhynulých myší se provádí rovněž diagnostika z CNS. Tento postup je uložen a přesně popisován zákonem.

Neexistuje způsob, jak zjistit, zda se virus skutečně dostal do lidského organismu – jakmile se objeví první klinické projevy nemoci, je již na veškerou léčbu pozdě. Proto je jedinou možností včasné provedená profylaxe.



*Histopatologické vyšetření mozkové tkáně pacienta se vzteklinou, zjištění přítomnosti Babes-Negriho tělísek*



*Virus vztekliny ve fluorescenčním mikroskopu (fluoreskují jeho proteiny)*

**Tabulka č. 3: Možnosti diagnostiky:**

Období nemoci	cíl	Použité testy
<b>Za živa</b>		
Opakované biopsie vzorků kůže do stanovení dg.	Detekce antigenu či RNA viru	IFA ve zmraženém vzorku, RT-PCR
Opakovaná vyšetření slin, slzy, likvoru do dg.	Izolace viru	Tkáňová kultivace, inokulace sajícím myškám
	Průkaz RNA viru	RT – PCR
Vyšetření séra	Detekce protilátek	U neočkovaných hned, u očkovaných 1. vzorek vyšetřit současně s druhým odebraným o pár dnů později
Vyšetření likvoru	Průkaz protilátek	Vyšetřit ihned spolu se sérem
<b>Po smrti – všechna výše uvedená vyšetření, ale nejdůležitější je vyšetření:</b>		
Mozku	Detekce antigenu	IFA v otisku mozkové tkáně
Vyšetření dvou a více vzorků tkáně kmene mozku nebo mozečku, získaných hlubokými punkcemi	Průkaz RNA viru	RT – PCR
	Izolace viru	Tkáňová kultivace, inokulace sajícím myškám
Retrospektivní dg.	Detekce antigenu v tkáních fixovaných formalinem	Enzymatické metody

**Poznámka:** IFA = imunofluorescenční protilátky; RT – PCR = polymerázová řetězová reakce s využitím reverzní transkriptázy

\* u neočkovaných pacientů se rabické protilátky objevují ve 2. týdnu nemoci. Specifické IgM byly také zjištěny při postvakcinační encefalitidě vzniklé po podání vakcíny z nervové tkáně. Vysoká koncentrace protilátek v likvoru je i u očkovaných považována za potvrzení dg. Vztekliny

\*\* punkce ze sekčního materiálu se odebírají dlouhými bioptickými jehlami, např. Vim – Silvermanovou jehlou. Nedoporučuje se vyšetřovat stěr s rohovky pro nespolehlivý výsledek a častý falešně negativní, nebo falešně pozitivní výsledek.

**Zdroj:** Očkování, Internetové Informační Centrum. Očkování proti vzteklině. 8. 1. 2009. Dostupné na [http://www.vakciny.net/doporucene\\_ockovani/vztekl.html](http://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/vztekl.html).



## 8. Epizootologie

Z hlediska epizootologické a ekologické klasifikace lyssavirů jsme byli zvyklí rozeznávat dvě formy vztekliny:

- **„urbánní“ (městskou) vzteklinu**, kdy etiologické agens cirkuluje primárně v populaci domácích masožravců a vyvolává epizootie urbánního typu. Je to vlastně nepřímý následek urbanizace a netýká se jen velkých aglomerací, ale i venkova, kde se vyskytují populace vnímavých zvířat. Bylo by tedy přesnější nazývat tuto formu „vzteklinou domácích masožravců“ či „antropogenním typem“ nákazy.

- **„silvatický“ (lesní) typ nákazy** vázaný na volnou přírodu. V Evropě jsou jeho nositelem lišky a je logické, že není vázán jen na lesní oblasti, ale i lesostepi, pastviny a dokonce na periferie měst, lesoparky atd. Základní cirkulace probíhá zpravidla v populaci lišek. Z tohoto hlediska je přesnější označení „vzteklina volně žijících zvířat“, či „vzteklina přírodního typu“.

Původně byly všechny vzteklinové izoláty považovány za antigenně homologní a standardní imunologické testy to také potvrzovaly. Využití monoklonálních protilátek a molekulární analýza virového genomu však odhalily rozdíly mezi různými kmeny vzteklinového viru.

V současné době můžeme rozlišit v Evropě podle geografického rozšíření, patogenních vlastností, imunologických rozdílů a podle hlavního vektorového druhu několik biovariant (biotypů) vztekliny.

**Tabulka č. 4: Biotypy vztekliny v Evropě:**

Biovarianta (biotyp)	Hlavní vektor	Rozšíření
Vzteklina lišek polárních	Liška polární	Sever Eurasie, Norsko
Vzteklina lišek obecných	Liška obecná	Mnoho evropských zemí
Vzteklina psíka mývalovitého	Psík mývalovitý	Rusko, Estonsko, Litva, Polsko
Vzteklina netopýrů	Netopýr <i>E. serotinus</i> (typ 1) Netopýr <i>M. myotis</i> (typ 2)	SRN, Polsko, Rusko, Dánsko, Nizozemsko. Švýcarsko, ČR, atd.
Vzteklina psů	Pes domácí	Turecko

*Zdroj: Svoboda, M., Pospíšil, Z., a kol. Infekční nemoci psa a kočky. Vydala Česká asociace veterinárních lékařů malých zvířat, Brno 1996. str. 116.*

Z hlediska epizootologické důležitosti hrají bezesporu hlavní úlohu na celém světě různé druhy masožravců.

V oblastech Jižní a Střední Ameriky k nim přistupují hematofágní upíři druhu *Desmodus rotundus*, kteří jsou nejčastějším zdrojem infekce pro skot.

Některé druhy hmyzožravých, příp. plodožravých netopýrů se uplatňují v mnoha zemích světa včetně Evropy a jsou schopny přenést nákazu i na člověka.

Endemický výskyt vztekliny v řadě evropských zemí představuje trvalý epizootologický a epidemiologický problém a činí z této nákazy aktuální zoonózu.

Na nynějším území Čech a Moravy byly již na sklonku 19. století zaznamenány případy vztekliny u psů, koček a jiných zvířat dosahující několik set případů ročně. Ve dvacátých letech minulého století bylo ročně laboratorně potvrzeno 400 - 600 případů vztekliny. Z toho připadalo 86 % na psy. V období 1919 -1937 zemřelo na vzteklinu v Československu celkem 132 lidí a téměř 25 000 jich bylo léčebně očkováno v Pasteurově ústavu v Praze.

Po skončení II. světové války se nákazová situace vztekliny u nás podstatně změnila. Těžiště nákazy se přesunulo do volné přírody. V padesátých letech narůstal význam lišek a liška obecná se stala hlavním šířitelem vztekliny.

V Čechách byla první vzteklina lišky laboratorně diagnostikována v březnu 1947 v tehdejší okrese Broumov na česko-polské hranici. Ve stejném roce se vyskytly další případy v okresech Jeseník a Jindřichův Hradec. V následujícím roce 1948 již bylo registrováno 146 případů vztekliny, z čehož na lišky připadlo 106 případů (74 %). V padesátých letech význam lišek nadále narůstal a liška obecná se stala hlavním vektorem a rezervoárem vztekliny u nás i v celé Evropě.

V lednu 1953 byla nařízena povinná a bezplatná vakcinace všech psů proti vzteklině na celém území státu. Vzteklina domácích masožravců poté ustoupila a roční výskyt vztekliny u psů se snížil na minimum. Naproti tomu se však začala ve střední Evropě šířit vzteklina lišek a ani naše území nezůstalo ušetřeno. Počátek této nakažové vlny je obvykle lokalizován do Polska, jižně od Gdaňsku, odkud se šířila západním směrem po Evropě. Generalizace nákazy nastala především v padesátých letech. V roce 1950 dosáhla Labe a v roce 1960 překročila Rýn.

Výskyt vztekliny lišek u nás rovněž narůstal a koncem šedesátých let bylo zjišťováno na území Čech a Moravy 100 – 300 případů ročně. Vysoký výskyt vztekliny u volně žijících zvířat se pak zpětně nepříznivě promítal do incidence u domácích zvířat. Ve druhé polovině šedesátých let se vzteklina rozšířila z pohraničí do vnitrozemí. Migraci nakažených lišek ze západního pohraničí nezastavila ani řeka Vltava a nové případy byly zjištěny i na východním břehu v místech přemostění a tam, kde tok v zimním období zamrzal.

V osmdesátých letech dosáhla vzteklina největšího geografického rozšíření. S výjimkou několika okresů byla rozšířena na celém území ČR. Maximální výskyt byl zaznamenán v roce 1984, celkem 2232 případů, z toho 2052 bylo u lišek. Přes určitý pokles počtu případů v dalších letech byla situace nadále nepříznivá. Výrazný

posun v tlumení vztekliny volně žijících zvířat přinesla orální imunizace lišek zaváděná v osmdesátých létech v řadě západních evropských zemí.

Od zavedení orální vakcinace v roce 1989 měl výskyt vztekliny v ČR výrazně sestupnou tendenci. Již v roce 1995 poklesl celkový počet pozitivních nálezů o 88% ve srovnání s výchozím rokem. Tento příznivý trend pokračoval s mírnými výkyvy v následujících létech. V roce 2001 bylo registrováno již jen 35 případů a v roce 2002 pouze 3 případy vztekliny u lišek na okrese Trutnov. Od této doby nebyla již vzteklina na našem území diagnostikována. ČR tak splnila kritéria pro přiznání statutu nákazy prostého státu. Tato skutečnost byla deklarována ve věstníku OIE "Disease Information" č. 30 z 23. června 2004. Také v roce 2004 zůstalo území ČR vztekliny prosté.

V květnu 2005 byla na okrese Vyškov diagnostikována vzteklina u netopýra hvízdavého (*Pipistrellus pipistrellus*). U nás se jedná historicky o čtvrtý případ vztekliny netopýra, když první výskyt byl v roce 1994 a další dva případy v roce 1999.

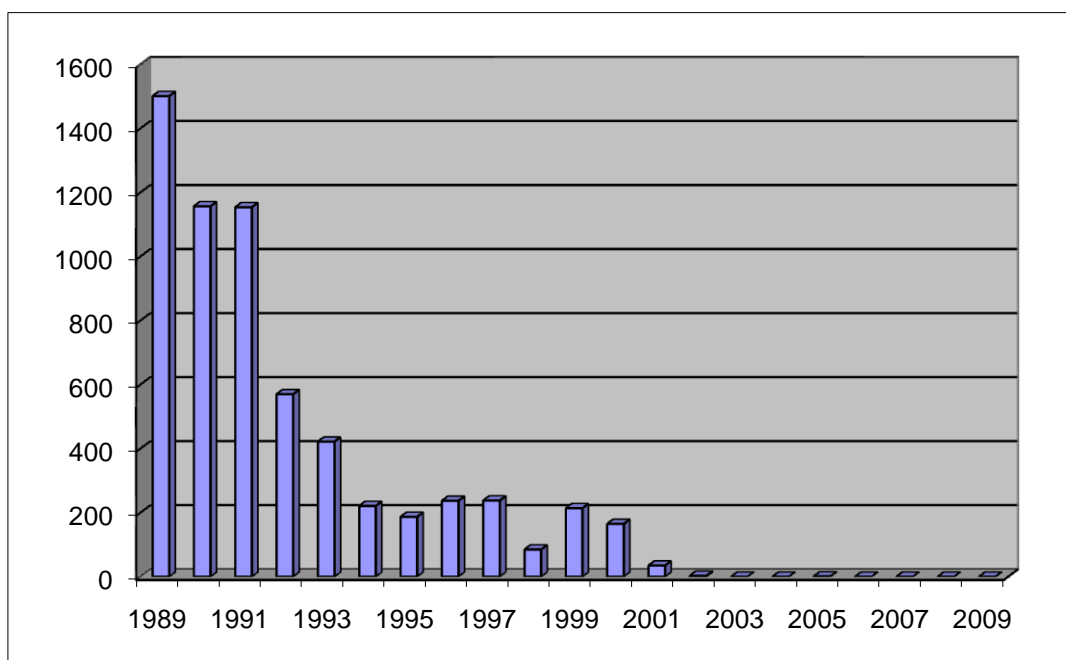
Vzteklina netopýrů je považována za specifickou variantu nákazy a jejím výskytem není dotčen statut vztekliny prostého státu dle kritérií OIE.

**Tabulka č. 5: Výskyt vztekliny v ČR v letech 1989 - 2009**

Rok	pes	kočka	liška	ostatní	celkem
1989	10	45	1369	77	1501
1990	9	34	1046	68	1157
1991	8	30	1044	72	1154
1992	7	14	526	23	570
1993	2	19	359	42	422
1994	6	5	191	19	221
1995	2	5	157	14	187
1996	0	3	223	11	237
1997	0	6	224	8	238
1998	1	3	77	4	85

<b>1999</b>	1	3	192	18	<b>214</b>
<b>2000</b>	2	3	142	18	<b>165</b>
<b>2001</b>	0	2	29	4	<b>35</b>
<b>2002</b>	0	0	3	0	<b>3</b>
<b>2003</b>	0	0	0	0	<b>0</b>
<b>2004</b>	0	0	0	0	<b>0</b>
<b>2005</b>	0	0	0	1	<b>1</b>
<b>2006</b>	0	0	0	0	<b>0</b>
<b>2007</b>	0	0	0	0	<b>0</b>
<b>2008</b>	0	0	0	0	<b>0</b>
<b>2009</b>	0	0	0	0	<b>0</b>
<b>celkem</b>	<b>48</b>	<b>172</b>	<b>5582</b>	<b>378</b>	<b>6181</b>

**Graf č. 1: Výskyt vztekliny v ČR v letech 1989 - 2009**



Jak je z tabulky a grafu patrné, v ČR od roku 1989 zaznamenáváme neustálý pokles výskytu vztekliny, a od roku 2003 můžeme pozorovat nulový výskyt, s výjimkou roku 2005, kdy byla diagnostikována vztekлина u netopýra. Nejvíce případů bylo zaznamenáno v řadách lišek, které jsou současně jedním z nejvýznamnějších rezervoárových zvířat ve vyspělých zemích. Nízký výskyt vztekliny u psů, následně i koček je způsoben vakcinací těchto zvířat proti vzteklině.

## 9. Epidemiologie

Rozsah škod, které vznikají následkem vztekliny u lidí, není pro nedostatky surveillance této smrtelné infekce známý. Krutá hydrofobie postihuje každý rok desítky tisíc lidí, zejména v rozvojových zemích. Ročně na toto onemocnění dle odhadů umírá více než 50 000 lidí. Nutno dodat, že i přes fatální následky je incidence vztekliny u lidí všeobecně nízká.

### 9.1. Zdravotní závažnost vztekliny

Vzteklina se vyskytuje asi ve stovce států. Představuje značné nebezpečí pro více než 2,5 miliardy lidí žijících v oblastech výskytu.

Vzteklina je pokládána za desátou nejčastější příčinu úmrtí lidí na infekční nemoci. Když se objeví prvé příznaky nemoci je její průběh téměř vždy smrtelný. Hlášení je však často neúplné a odhad o 50 000 úmrtí na vzteklinu za rok může být podhodnocený. Více než 90% úmrtí na vzteklinu vzniká v Asii.

Ačkoli vnímavost ke vzteklině je ve všech věkových kategoriích stejně vysoká, nejčastěji onemocní děti ve věku do 15 let. Asi 30 – 50% případů poexpoziční profylaxe se týká dětí ve věku 5 až 14 let, hlavně chlapců. Nejtěžší případy, jako jsou mnohočetná pokousání hlavy nebo krku, mají nejkratší inkubaci a postihují nejmladší děti. Většina těchto napadení však nikdy není hlášena, takže je možné, že nemalý podíl úmrtí malých dětí je vyvolán neprokázanou lyssou.

Ač většina divoce žijících savců je vnímavá k infekci, vnímavost u různých druhů se značně liší. V jižní Africe, v části Karibiku, v Severní Americe a v Evropě jsou ze savců nejčastějšími rezervoáry viru divoce žijící masožravci. V Evropě, v Arktidě a v subarktické oblasti, jsou hlavním vektorem divoce žijící lišky. V Severní Americe přenáší rabický virus skunkové, mývalové, kojoti a hmyzožraví netopýři. Rezervoárem vztekliny v Africe jsou lemuři a šakalové, v západní Asii vlci a v Latinské Americe vampýři. Ale v Asii, v části Latinské Ameriky a ve velké části Afriky jsou nejčastějšími rezervoáry a vektory rabického viru psi.

Vzteklina domácích zvířat je v Severní Americe a v Evropě pod kontrolou. Ale jak v Kanadě, tak v USA, vyvolává obavy současné rychlé šíření lyssy mezi mývaly. V Evropě došlo po dvaceti letech očkování lišek orální vakcínou k poklesu počtu infikovaných zvířat z více než 20 000 ročně na zhruba 6 000. V současnosti je nejvíce případů u zvířat hlášeno ze střední a východní Evropy.

Postexpoziční kombinované ošetření lidí pomocí vakcíny a specifického imunoglobulinu, do jisté míry také eliminace vztekliny mezi psy, vedou k významnému poklesu úmrtí lidí i v Číně, Indonésii, Thajsku a Vietnamu. Nicméně stále ještě asi 6 milionů lidí ročně musí podstoupit postexpoziční profylaxi, hlavně v Číně a Indii.

## 9.2. Incidence vztekliny

- u zvířat se vyskytuje celosvětově, nejvíce v JV Asii, Střední Americe a centrální Africe, největší počet úmrtí lidí je rovněž v Asii a v Africe. Jen v samotné Indii dochází podle odhadu ročně ke 30 000 úmrtím, tj. 3/100 000 obyvatel. Stejný ukazatel v Africe je podle odhadu 24 000 úmrtí, tj. 4/100 000 obyvatel. Mezi nejrizikovější oblasti z hlediska výskytu vztekliny jsou v Africe považovány Etiopie, Egypt, Súdán, Alžír, Namíbie. V Asii k nejrizikovějším oblastem patří Indie, Bangladéž, Čína, Srí Lanka, Thajsko
- nejnižší incidence je ve vyspělých státech Severní Ameriky, Evropy a Asie. Infekce se nevyskytuje na ostrovních státech jako je Nový Zéland, Japonsko, Grónsko, prakticky se nevyskytuje ani ve Velké Británii, kde však byla prokázána vzteklina u netopýra
- v Evropě se ročně prokáže pozitivita u asi 20 000 zvířat, u lidí je však vzácná, zaznamenáváme 2 – 10 případů ročně (onemocnění ubývá). Z hlediska výskytu vztekliny se za nejrizikovější oblasti považuje střední a východní Evropa.
- v období 1919–1937 zemřelo na vzteklinu v Československu celkem 132 lidí a téměř 25 000 jich bylo léčebně očkováno v Pasteurově ústavu v Praze. Částečný pokles výskytu nastává po započetí dobrovolného

očkování, avšak zlepšení nastalo po roce 1953, kdy bylo zavedeno povinné bezplatné očkování psů. Poslední případ úmrtí na vzteklinu v ČR byl zaznamenán v roce 1968.

## **9.3. Epidemiologická opatření**

### **9.3.1. Preventivní**

- aktivní imunizace osob v riziku profesionální infekce
- aktivní imunizace psů (povinná), koček (doporučená), pastevního skotu a ovcí v ohrožených oblastech (cílená)
- aktivní imunizace lišek orální vakcínou (v roce 2009 proběhla poslední plošná vakcinace lišek)
- sledování vztekliny u zvířat
- zdravotní výchova (zvl. dětí a majitelů psů a koček)
- kontrola očkování zvířat, převážených přes hranice

### **9.3.2. Represivní**

- kontumace psů a koček v lokalitách s výskytem vztekliny
- při poranění jakýmkoli zvířetem lokální ošetření rány a podání tetanického anatoxinu; jedná-li se o zvíře známé, zajistit jeho veterinární klinické vyšetření, opakované po 5 dnech; v případě pozitivního klinického vyšetření zvířete zahájit pasivně aktivní imunizaci poraněné osoby v atirabickém středisku; jedná-li se o zvíře neznámé, zahájit pasivně aktivní imunizaci ihned; v případě zvířat usmrčených nebo uhynulých se o imunizaci rozhodne na základě laboratorního vyšetření jejich mozku.
- hlášení všech případů poranění zvířetem podezřelým z infekce.



# 10. Terapie

Vzteklina je bohužel stále na seznamu neléčitelných chorob. Jedinou nadějí je podchytit tuto nemoc včas a zahájit protektivní léčbu, protože imunitní mechanismy se uplatní pouze na počátku infekce, než virus pronikne do nervu, později ani imunita, ani žádný lék není schopen šíření viru zastavit.

## 10.1. Léčba lidí

K léčbě lidí se užívají antivirotika, interferon a velké dávky specifického antirabického imunoglobulinu, téměř nikdy však nezabrání úmrtí. Byl zaznamenán případ přežití pacienta s lyssou přenesenou netopýrem po té, co byl uveden do umělého spánku a léčen antivirotiky. Stejný postup však nezabránil úmrtí několika dalších pacientů, kteří byli rovněž infikováni od netopýrů. Je známo několik dalších případů, kdy se u pacientů objevily klinické příznaky vztekliny a přesto přežili, nicméně ve všech případech byli očkovaní. Jedná se o dlouhodobý a nákladný léčebný proces vyžadující navíc dlouhou rekonvalescenci. Celý postup dosud nebyl náležitě vyzkoušen, takže ho nelze dostatečně zhodnotit, jeho finanční nákladnost navíc prakticky vylučuje, aby se v nejbližších desetiletích rozšířil mimo nejbohatší země světa, každopádně ale představuje novou naději.

Rozvoji nemoci lze předejít jenom včas provedenou profylaxí. Neexistuje způsob, jak zjistit, zda se virus skutečně dostal do lidského organismu – jakmile se objeví první klinické projevy nemoci, je již na veškerou léčbu pozdě. Nejsou rovněž k dispozici žádné metody laboratorního průkazu viru, které by bylo možno využít ještě v inkubační době.

V případě, že jsou pochybnosti o nakažení zvířete, může lékař den počkat, bude-li odchyceno a vyšetřeno. Pokud se tak nestane, nebo se vzteklina potvrdí, bude zahájeno očkování napadeného člověka. K očkování je možno přikročit i později, obvykle má infikovaný velkou pravděpodobnost přežít bez následků, začne-li se do týdne po pokousání, nicméně riziko neúspěchu s rostoucí prodlevou stoupá. Pokud je očkování úspěšné, imunizovaný organismus zlikviduje infekci dříve, než pronikne do mozku.

## **10.2. Léčba zvířat**

Účinná terapie neexistuje a léčení zvířat se neprovádí. Rovněž léčebně profylaktické podívání antirabických vakcín, příp. imunoglobulinů zvířatům podezřelým z nakažení vzteklinou je nepřípustné!

## **10.3. Ošetřování nemocných**

Přes četné snahy o zlepšení osudu pacientů nakažených vzteklinou, během posledních 30 let ani ošetřování na JIP nikdo z neočkovaných klinickou formou onemocnění nepřežil (s jednou výjimkou popsanou ve světové literatuře). Zdravotní péčí je možné pacientům prodloužit život, ale často jsou zaznamenány komplikace. Ke zmírnění projevů agónie se pacientům podávají silná sedativa a analgetika. Vhodným preparátem je anestetikum Ketamin, ač jeho koncentrace CNS je asi nedostatečná. Imunosupresiva ani antivirotika nepomáhají.

Do doby objevu nové, specifické terapie se doporučuje jen paliativní léčení. Pacientovi a jeho rodině se má sdělit, že i když intenzivní péče a terapie může prodloužit život, nelze u neočkovaných osob očekávat, že nemoc přežijí a že i dříve očkovaní pacienti budou mít doživotní těžké neurologické poškození.

## **10.4. Přežití vztekliny**

Od roku 1970 byly publikovány zprávy o několika pacientech, kteří přežili rabickou encefalitidu, avšak s různým stupněm poškození mozku. Šlo vesměs o lidi, u kterých bylo očkování nasazeno pozdě na to, aby zabránilo propuknutí nemoci, nicméně vytvořilo u nich už jistou odolnost, což jim umožnilo přežít. Všichni dostali krátce před začátkem nemoci některou vakcínu proti lysse, ale nikdo nedostal RIG (rabický imunoglobulin). Nebyl u nich prokázán ani virus, ani jeho antigen, vzorky byly odebrány v době přítomnosti neutralizačních protilátek. U všech pacientů byla diagnóza vztekliny postavena na vysoké koncentraci protilátek v likvoru. Dnes je možné v takových případech potvrdit diagnózu

vztekliny průkazem RNA pomocí RT – PCR. Avšak u pacientů očkovaných vakcínami z nervové tkáně je diagnostika vztekliny obtížná proto, že postvaccinační encefalitida může vyvolávat stejné příznaky. Proto u tří pacientů, očkovaných vakcínami připravovanými na tkáňových kulturách, by bylo vhodnější místo o „uzdravení“ hovořit o přežití s následky, protože u všech zůstalo těžké poškození funkcí CNS, snad následkem imunitní reakce.

### **10.4.1. Kazuistika přežití vztekliny**

V USA byla v prosinci 2004 zveřejněna informace o uzdravení 15leté dívky, která onemocněla klinickou formou vztekliny po pokousání netopýrem.

Propuknutí choroby představovalo rozsudek smrti. V experimentální medicíně se však vyvinuly nové léčebné postupy, jejichž hlavním principem je umělé navození kómatu a aplikace silných dávek virostatik a látek chránících mozek. Prvním a zatím jediným pacientem, na němž byla úspěšně vyzkoušena je právě patnáctiletá Jeanna Giese.

Patnáctiletá dívka ze státu Wisconsin sebrala netopýra, který spadl na podlahu v kostele, a vypustila ho znovu do volné přírody. Při manipulaci s ním byla pokousána do ukazováčku levé ruky. Rána byla asi 5 mm dlouhá se stopami krve na okrajích a byla dezinfikována peroxidem vodíku. Další lékařské ošetření nebylo poskytnuto. Netopýr nebyl vyšetřen na vzteklinu.

Zhruba po jednom měsíci si začala dívka stěžovat na brnění a ztuhlost levé ruky. V dalších dnech se dostavilo dvojité vidění, nevolnost, zvracení a nejistá chůze. Čtvrtý den byla hospitalizována a symptomy dále gradovaly. Byly patrné poruchy výslovnosti, nystagmus, tremor levé paže a zvýšená salivace a letargie. Tělesná teplota dosahovala 38,9<sup>0</sup> C.

Pokusy o průkaz viru vztekliny v bioptických vzorcích kůže a ve slině byly neúspěšné. Rovněž rabies-virová RNA nebyla detekována metodou PCR. Pacientka byla uvedena do řízeného spánku a intubována. V následujících dnech byl prokázán výrazný vzestup antirabických protilátek ve vzorcích mozkomíšního moku od 1:32 až do 1:2048. Nebyla zavedena specifická antirabická imunoprophylaxe, pouze podpůrná léčba. Po 7 dnech (33. den od počátku nemoci) byl spánek přerušen a pacientka se postupně vrátila k vědomí a stav se začal

zlepšovat. S pomocí byla schopna se pohybovat a jíst a zlepšovala se i schopnost mluvení.

Uvedený případ je prvním uzdravením z klinické formy vztekliny bez zavedení specifické imunoprolaxe. V předchozích několika literárně dokumentovaných případech přežití byl vždy v různé fázi klinického onemocnění podán antirabický gamaglobulin, případně zahájena vakcinace. Intravitální diagnóza lyssy je obvykle postavena v takových případech na výrazném vzestupu antirabických IgG v cerebrospinálním likvoru. Jejich vzestup provází onemocnění, zatímco po vakcinaci se protilátky v mozkomíšním moku neprokazují.

# 11. Prevence

Prevence vztekliny je jedinou možností jak zabránit fatálnímu konci tohoto onemocnění, a to jak u lidí, tak zejména u zvířat, u kterých se o žádnou terapii, na rozdíl od lidí, ani nesnažíme.

## 11.1. Prevence vztekliny u lidí

Vzhledem k nemožnosti léčby vztekliny je hlavním úkolem prevence této nákazy. Nejlepším způsobem kontroly vztekliny u lidí je eliminace této infekce mezi rezervoárovými zvířaty. Více než 90% případů vztekliny u lidí působí kmeny viru vztekliny, vyskytující se mezi domácími psy.

Dalšími možnostmi prevence vzniku vztekliny může být vedle eliminace této nákazy mezi zvířaty, také očkování lidí, ať už preventivní, které je poskytováno v případech vystavení se zvýšenému riziku expozice, tak také postexpoziční, pokud dojde již k samotné expozici.

Systém preexpoziční i postexpoziční prevence je dokonale vypracován a vysoce účinný.

### 11.1.1. Historie očkování

Roku 1881 se Louis Pasteur pokusil vyrobit očkovací látku ze slin nemocných zvířat. Teprve po dvouleté práci se podařilo skupině badatelů (Roux, Chamberlain, Thuillier) v čele s Pasteurem získat virus z králičí míchy. Ten pak oslabovali opakovaným vysušováním. Takto zpracovaný virus se vyznačoval pouze nepatrnou nakažlivostí pro člověka. Pasteur jej nazval fixní virus a složitým způsobem z něj připravil skutečnou očkovací látku proti vzteklině, jejíž účinnost nejprve s úspěchem ověřil na zvířatech, touto vakcínou bylo chráněno proti vzteklině 50 psů.

V roce 1885 byl nucen ji použít na devítiletém chlapci Josephu Meisterovi, jenž byl mnohačetně pokousán vzteklým psem. Pasteur nejdříve prohlédl psa, kterého majitel hned po kousnutí usmrtil. Při pitvě našel v jeho žaludku kousky

dřeva, slámu a seno, tedy nestravitelné předměty, typické pro rychlé rozpoznání vztekliny u zvířat. Protože chlapci hrozila bezprostřední smrt, rozhodl se Pasteur po poradě s dalšími dvěma lékaři 6. července 1885 ve 20:00 hodin večer chlapci očkovací látku podat. Během deseti dnů dostal chlapec čtrnáct injekcí. Po čtyřech měsících, které byly zároveň strašnou dobou čekání, se chlapec uzdravil, stal se tak prvním zachráněným člověkem. V průběhu následujících 15 měsíců pak bylo naočkováno dalších 2500 lidí.

Vakcína se nazývala Pasteru – Fermi – Semple (NTV) a od jejího používání bylo upuštěno z důvodů nežádoucích reakcí – vysoké procento neurologických případů v důsledku vakcinace a vysokého počtu podávaných dávek (18 – 21).

Příprava i podávání očkovací látky byla v pozdějších letech zdokonalována. Zasloužil se o to především maďarský badatel Hempt. Začal vyrábět vakcínu z mozkové tkáně ovcí infikovaných virem vztekliny, která obsahovala inaktivovaný virus. Imunogenní efekt byl však malý, proto se muselo podávat mnoho vysokých dávek. Častěji se také vyskytovaly těžké, nežádoucí reakce s postižením CNS.

V roce 1956 byla připravena nová vakcína označená DEV (Duck Embryo Vaccine), i od této vakcíny bylo upuštěno z podobných důvodů – vysoký počet dávek (11 – 12) a vyvolání neurologických komplikací u vysokého procenta osob (i když o něco méně než u předchozích).

Roku 1964 firma Pasteur Merieux připravila vysoce imunogenní vakcínu pomnožením viru na lidských diploidních buňkách (tzv. HDCV vakcína). Tato vakcína však byla příliš drahá.

V letech 1984 – 1986 jsou pomnožením viru na kuřecích fibroblastech nebo kachních embriích připraveny vysoce purifikované vakcíny. Tyto vakcíny byly již levnější, vysoce účinné a neškodné.

V ČR se v letech 1989 – 1990 používala sovětská očkovací látka Vnukovo – SAD 32 připravovaná na tkáňových kulturách z buněk ledvin syrských křečků. Po aplikaci docházelo k častým lokálním reakcím.

Od roku 1990 se v ČR používají výhradně vysoce purifikované vakcíny nejčastěji RABIPUR.

## **11.1.2. Vakcíny proti vzteklině**

Legislativně je očkování lidí proti vzteklině upraveno ve vyhlášce Ministerstva zdravotnictví č. 6/2009 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, v platném znění. Na základě této vyhlášky je očkování proti vzteklině zařazeno mezi očkování zvláštní a mezi očkování, která se indikovaně podávají při úrazech a poraněních.

### **11.1.2.1. Vakcíny z nervové tkáně**

Před více než 100 lety vyvinul Louis Pasteur se spolupracovníky prvou, nepurifikovanou vakcínu k postexpoziční profylaxi vztekliny, obsahující atenuovaný virus ve vysušené nervové tkáni. Byť byl tento typ vakcín po léta stále vylepšován, pořád po aplikaci vakcín, připravených na mozku ovcí, nebo koz (Semple), nebo na mozku sajících myšek (Fuenzalida), způsoboval neurologické reakce. Asi u 3 – 8 z 10 000 očkovaných vznikala těžká alergická encefalomyelitida vyvolávaná neuroproteiny kontaminujícími tyto vakcíny. Jsou také méně potentní než buněčné vakcíny, proto k dosažení ochrany bylo třeba až 23 dávek aplikovaných co den. V posledních letech Indie a Nepál naštěstí už také ukončily výrobu a dodávání vakcín z nervové tkáně. Leč pro jejich nižší cenu a lepší místní dostupnost jsou tyto vakcíny ještě stále užívány v několika státech jihovýchodní Asie.

### **11.1.2.2. Buněčné vakcíny (CCV)**

Buněčné vakcíny obsahují inaktivovaný virus, který byl namnožen na kuřecích zárodcích, nebo na buněčné kultuře (např. lidské diploidní fibroblasty, buňky z fétů opiček rhesus, primární ledvinné buňky syrských křečků, Vero – buňky, buňky zárodků kuřat a kachen). Tyto vakcíny jsou určeny jak k pre-, tak k postexpoziční profylaxi lyssy.

Výroba vakcíny na lidských diploidních buňkách byla zavedena roku 1967. Později byly vyvinuty levnější purifikované vakcíny, obsahující virus množený na buňkách kuřecích zárodků, nebo na Vero-buňkách. Jejich vlastnosti jsou srovnatelné s vakcínou připravenou na lidských diploidních buňkách. Tyto

vakcíny jsou připravovány s genotypem 1 fixního viru vztekliny a byly jimi ve světě očkovány miliony lidí.

Na buněčných kulturách namnožený virus se koncentruje pomocí zonální centrifugace a ultracentrifugace, inaktivuje se beta – propionlaktonem a lyofilizuje. Doba expirace těchto vakcín je nejméně tři roky za předpokladu, že jsou uloženy při +2 až +8 °C a chráněny před slunečním světlem. V těchto podmínkách si vakcíny uchovávají nejméně 2,5 IU viru na jednu i. m. dávku (0,35 ml nebo 1,0 ml). Po rekonstituci přibaleným sterilním diluentem má být vakcína aplikována ihned, nebo pokud je uchovávána při teplotě +2 až +8 °C, nejpozději do 6 hodin.

Imunogenita a účinnost buněčných antirabických vakcín byla ověřena na laboratorních zvířatech a u lidí. U více než 99% očkovaných osob dojde jak při pre-, tak při postexpoziční imunizaci k protilátkové odpovědi. Okamžité postexpoziční podání moderních vakcín, doplněné řádným ošetřením rány a aplikací RIG, zabrání vzniku lyssy v téměř 100% i po velmi nebezpečné expozici. Otálení se zahájením očkování, nebo nevhodné ošetření rány zejména na hlavě, zádech, rukou, nebo mnohočetná poranění, mohou končit smrtí poraněné osoby.

Specifické neutralizační protilátky lze stále prokázat u více než 96 % osob, které před 10 lety byly preexpozičně očkovány sérií dávek buněčné vakcíny, po roce následované jednou boost – dávkou.

### **11.1.2.3. Vakcíny k ID aplikaci**

Vysoká cena buněčných vakcín a velké množství vakcíny, potřebné ke standardní i. m. aplikaci, je značnou překážkou častějšího používání těchto vakcín v řadě oblastí s endemickým výskytem lyssy. Ukázalo se, že některé buněčné vakcíny jsou stejně imunogenní po jejich i. d. aplikaci, k níž je třeba nejméně o 60 % menší množství vakcíny než při její i. m. aplikaci. Nitrokožní podání představuje bezpečnou a účinnější alternativu pro očkování vakcínami připravenými z nervové tkáně (NTVs). Je také mnohem úspornější alternativou při porovnání nitrosvalové a nitroložní aplikace buněčných vakcín. Od roku 1991 doporučuje SZO i. d. podávání vakcín jak při pre-, tak při postexpoziční profylaxi.



Buněčné vakcíny, užívané k i. d. aplikaci, by měly splňovat tytéž požadavky SZO na výrobu a kontrolu, jaké platí pro vakcíny aplikované i. m., včetně testu potence ve výši nejméně 2,5 IU na jednu i. m. dávku. Navíc imunogenita a bezpečnost testovaných vakcín by měla být prokázána v patřičných klinických studiích podle protokolu SZO pro postexpoziční profylaxi. Ve státech, kde je schválena i. d. imunizace by mělo každé balení těchto vakcín obsahovat výraznou informaci, že jsou schváleny pro nitrokožní aplikaci.

### **11.1.3. Složení očkovacích látek**

Původní vakcína vyvinuta Pasteurem obsahovala mimo jiné i nervovou tkáň, a proto další vývoj se ubíral změnou snižující množství této tkáně. Nově se zavedla částečná nebo úplná fenolová inaktivace viru vztekliny. Bylo známo, že přítomnost myelinové tkáně podobně jako i nedostatečná inaktivace viru pomnoženého na králičích mozkomíšních buňkách způsobují závažné nežádoucí účinky po profylaktickém očkování (např. paralýza). Byla používána i vakcína, která se připravovala na myších mozkových buňkách bez přítomnosti myelinu. Naopak vakcína připravena na kachních embryonovaných vejcích významně snížila počet případů závažných postvakcinačních reakcí. Tato vakcína však byla méně imunogenní než vakcíny připravené na buňkách mozkové tkáně.

Teprve později v 60. letech minulého století se podařilo pomnožit viry vztekliny na lidských diploidních buňkách WI – 38. Vznikla vysoce koncentrovaná purifikovaná virová suspenze (HDCV), která na rozdíl od předešlých vakcín zajišťovala významně lepší imunitní odpověď jak na zvířatech, tak u lidí. Mimo jiné tento typ vakcíny umožnil i rychlejší imunitní odpověď. V současnosti se používá buněčná kultura lidských fibroblastů MRC – 5. Virový obsah se koncentruje 10 – 20krát ultrafiltrací nebo ultracentrifugací a inaktivace se provádí beta – propionlaktonem. Účinnost je stanovována na minimálně 2,5 IU na jednu dávku (stanovení NIH testem). Dnešní vakcína obsahuje beta – propionlaktonem inaktivovaný supernatant buněčné kultury MRC – 5 lidských fibroblastů infikované virem vztekliny, lidský albumin a reziduální antibiotikum. Vakcína se stabilizuje lyofilizací. Někdy se k inaktivaci používá místo beta – propionlaktonu N-tributylfosfát.

Kromě uvedené vakcíny se podařilo připravit vzteklinovou vakcínu (PVRV) pomnožením viru vztekliny na VERO buňkách (ledvinové buňky afrických kočkodanů). Výhodou této buněčné kultury je, že ji lze aplikovat ve velkém fermentru na mikronosičích a dosahovat vysoké výtěžnosti, což zlevňuje konečnou cenu vakcíny. K výrobě se používá shodný kmen virů vztekliny (kmen ERA) jako při výrobě vakcíny na lidských diploidních buňkách. Virová suspenze se rovněž zahušťuje a koncentruje, čistí a inaktivuje beta – propionlaktonem. Klinické studie prokázaly shodnou imunogenitu jako u předešlé vakcíny.

Jiným kultivačním médiem pro přípravu vzteklinové vakcíny byly ještě purifikované kuřecí fibroblasty (PCECV). Používá se virový kmen Flury LEP – C25 nebo Flury HEP. I tato vakcína zajišťuje shodné výsledky účinnosti jako vakcína HDCV. V Číně a bývalém Sovětském svazu se k výrobě této vakcíny používala v 80. letech minulého století primární buněčná kultura z křeččích ledvin (PHKCV). Při výrobě se používal kmen Beijing a inaktivace se prováděla formaldehydem. Tato vakcína se podávala ve schématu s celkem 5 nebo 6 dávek. Ve Švýcarsku se vyrábí vzteklinová vakcína na purifikované buněčné kultuře kuřecích fibroblastů (PDEV). K inaktivaci se používá beta – propionlaktone. Bylo zjištěno, že vyvolává o něco více zejména lokálních nežádoucích účinků než vakcína HDCV. Používá-li se intradermálně, pak dávka musí být 0,2 ml. Alternativním kultivačním substrátem k lidským diploidním buňkám byly použity rhesus opičí diploidní buňky (fetální plicní buňky), na nichž byl adaptován vzteklinový virový kmen CVS. Tato vakcína (RVA) je distribuována v tekutém stavu.

Základní vakcinační kmeny viru vztekliny byly získány izolací z krávy, psa nebo člověka nakaženého vzteklinou. Virus vztekliny z nakažené krávy byl více než 1500krát pasážován na mozkových buňkách králíka a dalším pastováním na buňkách králíka se připravily vakcinační kmeny označené PV, PM nebo PAS. Přepasážováním na buňkách myších mozků byly získány vakcinační kmeny CVS nebo AvO1. Vakcinační kmeny ERA nebo SAD B 19 byly získány z virů izolovaných ze psa nakaženého vzteklinou několikanásobnou pasáží na mozkových buňkách myši a buňkách kuřecích embryí. Kmeny Flury pochází z virů izolovaných z nakaženého člověka, které se následně oslabily kultivací na

mozkových buňkách kuřat a buňkách kuřecích fibroblastů. Všechny vakcinační viry byly před zavedením do výroby adaptovány na výrobní kultivační média.

V České republice jsou v současné době k dispozici dvě komerční vakcíny Rabipur (typ PCECV) a Verorab (typ PVRV).

**Tabulka č. 5: Přehled typů původních a současných vakcín proti vzteklině**

Označení vakcíny	výrobce	typ	Substrát	poznámka	použití
<b>Nervová tkáň</b>					
Pasteur	není	Inaktivace sušením	Králičí mozkomíšní mok	Reziduální živý virus	Dále se nepoužívá
Fermi	Není	Fenolová inaktivace živého viru	Mozková tkáň ovčí, koz nebo králíků	Obsahovala nervovou tkáň a případně i reziduální živý virus	Dále se nepoužívá
Semple	Několik výrobců	Fenolová inaktivace	Mozková tkáň ovčí, koz nebo králíků	Obsahuje nervovou tkáň	Asie, Afrika
Fuenzalida	Několik výrobců	Inaktivovaná	Mozková tkáň sacích myší	Snížený obsah myelinu	Jižní Amerika
<b>Ptačí buňky</b>					
PDEV	Berna	Inaktivace beta-propiolaktonem	Kachní embrya	Purifikace ultracentrifugací	Evropa a zbytek světa
DEV	Není	Inaktivovaná	Kachní embrya	Alergie na ptačí antigeny	Dále se nepoužívá
<b>Buněčná kultura</b>					
HDCV	Sanofi Pasteur, Berna, Novartis	Inaktivace beta-propiolaktonem	Lidské diploidní buňky (fibroblasty)	Rozšířená vakcína, světový standard pro imunizaci vůči vzteklině	USA, Evropa, zbytek světa
RVA	Michigan	Inaktivace beta-propiolaktonem	Fetální buněčná kultura z opice rhesus	Alergické reakce	USA
PHKCV	Lokální výrobci	Inaktivace formaldehydem	Primární buněčná kultura z křeččích ledvin	Čína	Čína, Rusko
PCECV	Novartis	Inaktivace beta-propiolaktonem	Kuřecí fibroblasty	Purifikace ultracentrifugací	Německo, USA a zbytek světa
PVRV	Sanofi Pasteur	Inaktivace beta-propiolaktonem	Ledvinové buňky afrických kočkodanů, tzv. VERO buňky	Purifikace ultracentrifugací	Francie a zbytek světa

*Zdroj: Očkování, Internetové Informační Centrum. Očkování proti vzteklině. 8. 1. 2009. Dostupné na [http://www.vakciny.net/doporucene\\_ockovani/vztekl.html](http://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/vztekl.html).*

## 11.1.4. Indikace

Vakcína proti vzteklině je určena buď k preexpoziční profylaxi nebo postexpoziční profylaxi vztekliny.

**Preexpoziční profylaxe** (preventivní imunizace) je vhodná pro všechny osoby, které jsou ohroženy zvýšeným rizikem přenosu vztekliny. V těchto případech je indikována osobám starším 2 měsíců.

Mezi nejčastěji exponované skupiny patří laboranti pracující se vzteklinovým virem, veterináři (a jejich pomocníci), hajní, lovci, lesní dělníci, osoby pečující o zvířata, zoologové, zaměstnanci jatek, osoby odstraňující mrtvá zvířata apod.

Další významnou skupinou jsou cestovatelé do oblastí se zvýšeným rizikem přenosu vztekliny, u nichž existuje vysoké riziko napadení divokými nebo domácími zvířaty.

**Postexpoziční profylaxe** se provádí u všech osob bez věkového omezení. Doporučuje se ji provádět bezprostředně po kontaktu se zvířetem podezřelým z nákazy vzteklinou.

Postexpoziční profylaxe proti vzteklině se provádí i tehdy, došlo-li k průniku obsahu živé perorální vakcíny proti vzteklině určené k imunizace divoké zvěře (jako jsou lišky) do očí, úst, nosu.

## 11.1.5. Preexpoziční profylaxe

Dle vyhlášky č. 6/2009 Sb., o očkování proti infekčním nemocem se preexpoziční profylaxe provádí u fyzických osob pracujících na pracovištích s vyšším rizikem vzniku vztekliny, tj. v laboratořích, kde se pracuje s virulentními kmeny vztekliny.

Nejspolehlivější ochranou před vzteklinou je preexpoziční imunizace. Není znám žádný případ úmrtí na vzteklinu u osoby, která byla očkována ještě před expozicí, a po ní byla přeočkována booster dávkou. U preexpozičně imunizovaných osob je postexpoziční imunizace mnohem jednodušší – dostanou dvě dávky vakcíny (den 0 a 3), RIG se nedává.

**Profylaxe je vhodná pro:**

- osoby s profesionálním rizikem nákazy
- osoby odjíždějící do oblastí endemického výskytu této infekce, zejména v Asii a Africe
- podle studií věkově stratifikované incidence jsou však nejvíce ohroženy děti, žijící v enzootických oblastech vztekliny v rozvojových zemích.

**11.1.5.1. Intramuskulární aplikace**

Preexpoziciční imunizace proti vzteklině spočívá v podání 0,5 nebo 1,0 ml (v závislosti na použité komerční vakcíně a charakteru vakcíny: PVRV - dávka 0,5 ml; PCECV - dávka 1,0 ml) vakcíny ve dnech 0, 7 a 28 (vhodnější je dávka 28. den, ale je-li málo času lze interval zkrátit až na 21 dnů). - 6 Vzhledem k závažnosti této nákazy byl přijat konsensus (SZO, ACIP, výrobci) a primární imunizace se provádí podáním minimálně 3 dávek. - 8 U dospělých má být vakcína vždy aplikována na paži do deltového svalu. U dětí mladších dvou let se doporučuje aplikace na anterolaterální stranu stehna. Antirabická vakcína nemá být podána do musculus gluteus, protože tak není zajištěn vznik přiměřené imunitní reakce. – 6 Přeočkování jednou dávkou po roce zvýší a prodlouží trvání hladiny protilátek.

U osob s imunodeficiencí nebo osob starších 50 let je vhodné provádět sérologické vyšetření (zhruba po 2 – 4 týdnech po očkování) a podle zjištěné séroprotektce lze základní očkování rozšířit o jednu dávku navíc, pokud nebyla dosažena dostatečná séroprotektce.

**11.1.5.2. Intradermální aplikace vakcín**

Je přijatelnou alternativou obvyklé nitrosvalové aplikace antirabické vakcíny. Podává se 0,1 ml vakcíny ve dnech 0, 7 a 28 (lze zkrátit na 21 dnů). Nitrokožní podání je však technicky náročnější, vyžaduje proškolení personálu a kvalifikovaný dohled.

### **11.1.5.3. Přeočkování**

Booster (posilující) dávka se podává jen tehdy, vyžadují-li si to okolnosti nebo obecná oficiální doporučení:

- Vyšetření neutralizačních protilátek v šestiměsíčních intervalech se obvykle doporučuje v případě vysokého rizika nákazy (např. personál laboratoře pracující s virem vztekliny).
- U osob, které jsou v trvalém riziku kontaktu se vzteklinou (např. veterináři a jejich pomocníci, pracovníci v přírodě, lovci). Sérologické vyšetření by mělo být obvykle prováděno nejméně každé dva roky a v případě zvýšeného rizika i v kratších intervalech.
- Ve výše uvedených případech by booster dávka měla být podána, pokud titer protilátek klesne pod 0,5 IU/ml.
- Alternativním způsobem je podání booster dávek v oficiálně doporučovaných intervalech bez předchozího sérologického vyšetření v závislosti na zhodnocení výše uvedeného rizika.

Podle doporučení výrobce vakcíny Verorab (PVRV) se první booster dávka podává 1 rok po dokončení základního očkování se 3 dávkami. Druhá a další booster dávka se pak podává následně každých 5 let. Podle doporučení jiných výrobců by mohla být každá booster dávka podávána vždy po 2 až 5 letech.

### **11.1.6. Postexpoziční profylaxe**

Dle vyhlášky č. 6/2009 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, se postexpoziční očkování provádí v případě pokousání nebo poranění zvířetem podezřelým z nákazy vzteklinou.

#### **11.1.6.1. Aktivní imunizace**

Moderní postexpoziční ošetření je velmi úspěšné. Jeho optimální provedení jen výjimečně nezabrání rozvoji nákazy. V řadě případů však kompletní ošetření není zahájeno již ve dnu poranění. Zvláště po závažné expozici je rozhodující včasná pasivní a aktivní antirabická imunizace. Předpokládá se, že

může neutralizovat, nebo inaktivovat virus dokud je ještě v ráně, dříve než pronikne do nervového systému, v němž je už chráněn před imunitní reakcí.

Rozhodnutí o rozsahu postexpozičního ošetření spočívá na individuálním vyhodnocení pravděpodobnosti infekce u každého pacienta, daném okolnostmi expozice, útočícím zvířetem a výsledky laboratorních testů.

Po poranění zvířetem je nezbytné co nejčasnější ošetření rány.

#### **Lokální ošetření rány:**

- důkladné vymytí rány 20% roztokem mýdla, roztokem 1% NH<sup>4+</sup> soli (Septonex, Ajatin – nikdy neaplikovat oba najednou!!), 40 – 70% alkoholem, jódem
- odstranění devitalizovaných tkání
- vyvarovat se šití (neplatí pro tržné rány v obličeji – ty se šijí)
- pasivní imunizace při poranění vzteklým nebo ze vztekliny vysoce podezřelým zvířetem do okolí rány
- profylaxe tetanu, profylaxe zánětu (ATB u hlubokých ran, u ran vyžadujících chirurgickou revizi, rány rukou a nohou, tváře, genitálu, u imunokompromitovaných, ...)

V pokusech bylo prokázáno, že důkladné vymývání ran infikovaných virem vztekliny mýdlem a vodou může zvýšit podíl přežívajících o 50%. Bohužel toto levné a téměř vždy dostupné ošetření není zpravidla provedeno.

Indikace postexpoziční profylaxe, včetně nebo bez RIG, závisí na typu styku se zvířetem podezřelým ze vztekliny:

1. **kategorie styku** – dotek nebo krmení zvířat, olíznutí neporušené kůže (tj. nejde o expozici)
2. **kategorie expozice** – otisk zubů na nekryté kůži, drobné, nekrvácející škrábance a oděrky
3. **kategorie expozice** – jedno nebo několik kousnutí či škrábanců pronikajících kůží, olíznutí poraněné kůže, kontaminace sliznic slinami při olíznutí, expozice netopýrům

Při první kategorii styků není třeba žádné profylaxe, kdežto při 2. kategorii je třeba okamžité imunizace a při 3. kategorii styku se doporučuje okamžitá imunizace a podání specifického antirabického imunoglobulinu RIG. V případech



2. a 3. kategorie expozice mají být okamžitě, nebo co nejdříve, všechny rány a škrábance důkladně (po 15 min.) omývány a vyplachovány mýdlem a vodou.

Prokáže-li se přiměřeným laboratorním vyšetřením, že podezřelé zvíře nemá vzteklinu, nebo zůstanou-li v domácnosti chování psi a kočky zdravé během 10 dnů jejich pozorování, lze postexpoziční profylaxi ukončit.

Před zahájením postexpoziční profylaxe je třeba uvážit pravděpodobnost, zda podezřelé zvíře může mít vzteklinu, dále kategorii expozice (1 – 3), chování zvířete a možnost jeho sledování a laboratorního vyšetření. V rozvojových zemích nebude zpravidla možné uvažovat o dřívějším očkování útočícího zvířete, jako o důvodu neprodlení profylaxe.

#### **11.1.6.1.1. Intramuskulární očkování**

Schéma postexpozičního očkování je založeno na i. m. aplikaci dávky 0,5 ml nebo 0,1 ml vakcíny s ohledem na údaj výrobce. Doporučené schéma vakcinace se sestává buď z pěti, nebo ze čtyř dávek.

a) pěti dávkové schéma vyžaduje aplikaci jedné dávky vakcíny do deltového svalu ve dnu 0, 3, 7, 14 a 28. Dětem do dvou let věku se vakcína podává na anterolaterální stranu stehna. Jedná se o standardní režim, nebo-li Essenské schéma.

b) čtyř dávkové schéma spočívá v aplikaci dvou dávek vakcíny ve dnu 0 (po jedné na každou stranu deltoidea či stehna) a v aplikaci jedné dávky ve dnech 7 a 21. – 6 Jedná se o tzv. Záhřebské schéma. Záhřebské schéma má proti standardnímu postupu výhodu v rychlejším nástupu účinku. Podle oficiálního vysvětlení je tohoto urychlení dosaženo tím, že očkovací látka podaná v nultý den do dvou různých lokalit aktivuje dvě různé skupiny lymfatických uzlin; efekt vakcíny je tak potencován. Již 7. den tak může být dosaženo koncentrace protilátek 0,5 IU/ml, která má ochranný účinek+ spolehlivě je této koncentrace dosaženo 14. den. To může být užitečné zejména v situaci, kdy pacient dostane jen vakcínu bez séra. Další možné uplatnění Záhřebského schématu spočívá v preexpoziční vakcinaci u osob, které se octnou v časové tísní (např. musí zanedlouho cestovat do rizikové země). Naopak nevýhodu Záhřebského schématu

může být poněkud kratší doba ochrany ve srovnání se standardním postupem.

#### **11.1.6.1.2. Intradermální očkování**

S přihlédnutím k doporučení výrobce vakcíny je možné vakcínu aplikovat podle osmimístného, nebo podle dvoumístného režimu.

**a)** při režimu aplikace do osmi míst se v den 0 podávají dávky po 0,1 ml vakcíny. Po jedné dávce do každého m. deltoideus, do obou stehen, nad obě lopatky a na obě strany dolního kvadrantu kůže břicha. V 7. dnu se aplikuje jedna dávka do obou m. deltoideus a obou stehen. Ve 30. a 90. dnu se vždy podá jedna dávka do m. deltoideus. Dávka v 90. dnu může být nahrazena aplikací dvou i. d. dávek ve 30 dnu

**b)** při dvoumístném režimu se aplikuje jedna i. d. injekce 0,1 ml vakcíny do dvou míst ve dnech 0, 3, 7 a 28.

Intradermální očkování jsou používána zejména v rozvojových zemích, kde je mnoho exponovaných a nedostatek vakcíny. Výhodou obou schémat je úspora očkovací látky, nevýhodou mohou být technické obtíže při odměřování přesného množství 0,1 ml a jeho přísně intradermální aplikace: v rukou méně zkušeného pracovníka může být efekt tohoto způsobu podávání dosti nespolehlivý.

**Tabulka č. 6: Přehled postexpozičních vakcinačních schémat dle WHO**

	<b>Standardní režim (tzv. Essenské schéma)</b>	<b>Tzv. Záhřebské schéma (2-1- 1)</b>	<b>Intradermální režim (2-2-2-0-1-1)</b>	<b>Intradermální režim (8-0-4- 0-1-1)</b>
<b>Charakteristika 1 dávky vakcíny</b>	1 ml i.m.	1 ml i.m.	0,1-0,2 ml i.d.	0,1 ml i.d.
<b>0. den</b>	1x	2x <sup>a</sup>	2x <sup>a</sup>	8x <sup>a</sup>
<b>3. den</b>	1x	-	2x <sup>a</sup>	-
<b>7. den</b>	1x	1x	2x <sup>a</sup>	4x <sup>a</sup>
<b>14. den</b>	1x	-	-	-
<b>21. den</b>	-	1x	-	-
<b>28. den</b>	1x	-	1x	1x
<b>90. den</b>	-	-	1x	1x
<b>Počet návštěv lékaře</b>	5	3	5	4
<b>Spotřeba vakcíny</b>	5 ml	4 ml	< 2 ml <sup>b</sup>	< 1,5 ml <sup>b</sup>

**a** - vakcína se aplikuje na několik různých míst současně.

**b** - úspora vakcíny se uplatní tehdy, je-li očkováno více osob současně (po rozpuštění lyofilizovaného obsahu lahvičky musí být celý obsah spotřebován ihned nebo zničen).

*Zdroj: Očkování, Internetové Informační Centrum. Očkování proti vzteklině. 8. 1. 2009. Dostupné na [http://www.vakciny.net/doporucene\\_ockovani/vztekl.html](http://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/vztekl.html).*

### **11.1.6.1.3. Vakcinace již dříve očkovaných**

U osob bez zjevné poruchy imunity lze předpokládat, že plný ochranný účinek dříve podané vakcíny bude trvat po dobu 3 let; později se bude snižovat, ale stále ještě bude stačit v případě malé infekční nálože. Po postexpozičním podání další dávky vakcíny bude navíc protilátková odpověď velmi rychlá. Podle WHO i CDC není proto podávání antirabického séra u těchto osob indikováno, i když se ojediněle vyskytly pochybnosti.

Ve věci vakcinačního režimu u těchto osob nepadají mezi odborníky shoda: podle CDC v této indikaci stačí podat pouze dvě dávky vakcíny, v den 0 a

v den 3; měl by být použit stejný druh vakcíny jako při předchozím pre-, či postexpozičním očkování.

V informační databázi SÚKL je pod heslem VERORAB uvedeno k vakcinaci osob již dříve očkovaných následující: jestliže byla vakcinace provedena v posledních pěti letech, aplikují se 2 dávky vakcíny v den 0 a další dávka v den 3 (vakcína vyrobená na buněčných kulturách); jestliže datum podání poslední posilovací (booster) dávky vakcíny je starší než 5 let, nebo je vakcinace nekompletní, pak se pacient nepovažuje za plně imunizovaného a provádí se aplikace 5 dávek vakcíny s aplikací imunoglobulinu, pokud je doporučena.

RABIPUR: osoby, které byly očkovány proti vzteklině a které pravidelně dostávaly dávky v rámci přeočkování, obvykle potřebují po expozici dodatečné dvě dávky. Jedna se podává bezprostředně po poranění a druhá o tři dny později. Pokud však poslední dávka vakcíny byla podána více než před dvěma roky, může být nutné podat čtyři nebo pět dávek, stejně jako u lidí, kteří ještě nebyli očkováni.

Konsenzuálně byla přijata varianta, kdy se aplikuje 1 – 3 upomínací dávky, podle doby uplynulé od vakcinace a masivnosti expozice. Při nejasnosti je možné doplnit vyšetření protilátek.

### **11.1.6.2. Pasivní imunizace**

Dle vyhlášky č. 6/2009 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, se u fyzických osob očkovaných v souvislosti s pokousáním nebo poraněním zvířetem podezřelým z nákazy vzteklinou v případech, kdy to doporučuje souhrn údajů o přípravku k očkovací látce proti vzteklině, podá také hyperimunní antirabický globulin.

Specifická antirabický imunoglobulin (RIG) by měl být podán pro jakékoliv expozice spadající do 3. kategorie a u imunodeficitních pacientů i po expozici odpovídající 2. kategorii rizika.

Vzhledem k pomalému rozpadu lidského antirabického imunoglobulinu (HRIG), je jeho aplikace preferována zvláště při větším počtu závažných ran. Pasivní imunizace lidským imunoglobulinem snižuje při těžkých poraněních úmrtnost, ale klinické zkušenosti naznačují, že aplikace RIG při menší expozici

není tak úspěšná, jako při závažnějším poranění. Výroba HRIG je však omezená a je k dostání častěji v průmyslově vyspělých státech.

Tam, kde HRIG není k sehnání, nebo je finančně nedostupný, lze užít purifikovaný koňský imunoglobulin (ERIG), nebo jeho složku F (ab)<sub>2</sub>. Většina nových preparátů ERIG je účinných, jsou vysoce purifikované, bezpečné a značně levnější než HRIG. Jejich heterologní původ však s sebou nese malé riziko alergických reakcí. Není však žádný vědecky doložený důvod pro provedení kožního testu před aplikací ERIG, neboť testování neodhalí případné reakce a ERIG by měl být stejně podán, ať je výsledek testu jakýkoli.

V rámci pasivní imunizace by měl být RIG aplikován nejpozději do sedmi dnů po zahájení aktivní, postexpoziční imunizace. Dávka HRIG je 20 IU/kg hmotnosti, pro ERIG a pro F (ab)<sub>2</sub> preparáty je dávka 40 IU/kg hmotnosti. Všechny druhy RIG by podle anatomických možností měly být aplikovány do místa (pokud se zranění již začalo hojit), nebo kolem míst poranění. - 6 Někdy se jedna polovina dávky podává do oblasti zranění a druhá do deltoidní nebo gluteální oblasti. Pokud vypočtená dávka specifického imunoglobulinu je nedostatečná k infiltraci v místě zranění, je možné imunoglobulin ředit 2 – 3krát ve fyziologickém roztoku. Takové množství pak snadněji proniká v místě zranění. Zhruba 3 dny po podání imunoglobulinu bývá hladina protilátek 0,1 IU a následně klesá. Přitom poločas rozkladu je odhadován na 21 dní. Zbytek RIG by měl být podán i. m. na místo vzdálené od místa aplikace vakcíny.

#### **11.1.6.2.1. Antirabická séra**

Do roku 2000 bylo v ČR k dispozici pouze koňské sérum (Serum antirabicum pasteur). Poté, co dovoz skončil, se v ČR začalo používat homologní, lidské sérum Imogam rabies pasteurized (výrobce Aventis Pasteur). V současné době je k dispozici i nová varianta antirabického koňského gamaglobulinu – přesněji jeho F (ab)<sub>2</sub> fragmenty, který vyrábí Aventis Pasteur pod názvem Favirab.

Heterologní sérum je z principu zatíženo rizikem nežádoucích účinků při aplikaci alergikům (nikoli ve smyslu běžné pylové alergie, nýbrž alergie na zvířecí antigeny). Rovněž není garantována jeho bezpečnost pro použití u gravidních žen. Významnou nevýhodou Favirabu je i problém správného

dávkování. Podle příbalového letáku má postižená osoba dostat 40 IU/kg hmotnosti, a tato dávka by neměla být překročena – jinak hrozí nebezpečí snížení účinku následně podané vakcíny. Avšak deklarované množství aktivní látky v jedné ampuli Favirabu á 5 ml není pevně určeno. Pohybuje se v širokém rozmezí 200 – 400 IU/ml, není tedy jasné, má-li se přípravek dávkovat 0,2 ml/kg nebo 0,1 ml/kg.

Z uvedených důvodů bylo přijato konsenzuální doporučení preferovat podávání homologního imunoglobulinu. Podání homologního imunoglobulinu je zjevně indikováno u alergiků (ve výše uvedeném smyslu), gravidních žen a také u dětí do 3 let. U ostatních osob lze připustit i podání přípravku Favirab, vzhledem k podstatně nižší ceně a dobrým dosavadním zkušenostem s používáním heterologního séra.

Výbor Společnosti infekčního lékařství uvádí homologní antirabické sérum na seznamu přípravků, které by v malém množství měly být trvale k dispozici v celostátní pohotovostní zásobě vzácných život-zachraňujících léků.

V některých případech lze podat sérum i poté, co byla zahájena vakcinace. K takovým situacím dochází nejčastěji u turistů vyjíždějících do rozvojových zemí, kde není k dispozici specifické antisérum. Podle doporučení CDC je možno podat sérum do 7. dne po zahájení vakcinace. Po 7. dnu začíná produkce vlastních protilátek a podání cizorodého séra po tomto datu může imunitní odpověď oslabit. Dle příbalového letáku přípravku Favirab i Imogam je podání séra možné až do 8. dne od zahájení vakcinace.

Antirabický imunoglobulin může být podán až do 8. dne po zahájení vakcinace. Nepodání imunoglobulinu pacientovi, který se dostaví až 8. den po zahájení vakcinace, však není chybou.

### **11.1.6.3. Kombinace vakcíny a séra**

V případě, že expozice vztekliny je hodnocena kategorií III, měl by být současně s první dávkou vakcíny podán i imunoglobulin (bez ohledu na dané schéma profylaxe). Cílem posteexpoziční imunizace je zajistit rychlou a dostatečnou imunitní odpověď. Rychlou ochranu zprostředkovává antirabické sérum, které však musí synergicky působit s vakcínou (tj. nesmí docházet

k neutralizaci vakcinačních antigenů). Samotné působení vakcíny se objevuje zhruba po 14 dnech, proto význam současného podání imunoglobulinu v den 0 je více než teoretický.

Pokud vypočtená dávka specifického imunoglobulinu je nedostatečná k infiltraci v místě zranění, je možné imunoglobulin ředit 2 – 3krát ve fyziologickém roztoku. Takové množství pak snadněji proniká v místě zranění. Zhruba 3 dny po podání imunoglobulinu bývá hladina protilátek 0,1 IU a následně klesá. Přitom poločas rozkladu je odhadován na 21 dní.

#### **11.1.6.4. Postexpoziční ošetření**

Efekt postexpozičního ošetření záleží na okamžitém a komplexním využití všech tří složek doporučeného postupu (vymytí rány s její desinfekcí, podání vakcíny, případně i RIG), dále na imunitní reakci pacienta a na citlivosti infikujícího viru na postvakcinační imunitu. I když teoreticky lze napravit pozdní ošetření a jeho nedostatky, fatální je vždy imunoprese, vyvolaná podáváním léků nebo jinou chronickou nemocí (např. cirhózy). U HIV – pozitivních pacientů s nízkým počtem lymfocytů CD4 je protilátková reakce na aplikaci rabické vakcíny velice slabá, nebo zcela chybí. U těchto pacientů byla navržena dvakrát vyšší dávka vakcíny, ale s ohledem na nedostatek důkazů se doporučuje využít postupu vyvolávajícího nejlepší imunoreakci na podání vakcíny, tj. její intradermální aplikaci do několika míst v prvním dnu ošetření.

Nejsou důkazy menší účinnosti rabických vakcín proti lyssavirům 1. genotypu, ale výsledky testů jejich protekční ochrany proti EBLV nejsou jednotné, zejména při použití antigenů z různých kmenů virů. Některé experimenty u zvířat a sérologická odpověď u lidí vykazaly špatné výsledky s viry ve vakcínách pro lidi proti EBLV typu 1, vakcína HCDV chránila myši před infekcí EBLV typu 1 a částečně i před EBLV typu 2b. Některé dobrovolně očkované osoby měly protilátky proti EBLV typu 1 a měly i známky specifické buněčné imunity vůči EBLV.

## 11.1.6.5. Jakou profylaxi podat

Z hlediska rizika přenosu vztekliny je možno rozlišit 4 kategorie zvířat.

Tabulka č. 7: Kategorie zvířat podle rizikovosti přenosu vztekliny

skupina	velikost rizika	zástupci	indikace profylaxe, jde-li o nevyšetřitelné zvíře	složky profylaxe
IV	Vysoké	divoce žijící šelmy <sup>a</sup> , netopýři	Ano, jde-li o oblast s možným výskytem lyssy <sup>b</sup> nebo chování zvířete je neadekvátní	Sérum + vakcína
III	Malé	kopytníci, primáti a všichni ostatní savci mimo skupinu IV a II	Ano, jde-li o oblast s možným výskytem lyssy nebo chování zvířete je neadekvátní	Při splnění obou podmínek: sérum + vakcína, jinak obvykle stačí samotná vakcína
II	Minimální	Hlodavci <sup>c</sup> , zajícovci, hmyzožravci	Ano, jde-li o oblast s možným výskytem lyssy a současně neadekvátní chování zvířete <sup>d</sup>	Při splnění obou podmínek: sérum + vakcína, v ostatních případech žádná profylaxe
I	žádné	ptáci, studenokrevní obratlovci	žádné	nic

<sup>a</sup> u doma chovaných šelem (psi, kočky, fretky), lze postupovat zdrženlivěji

<sup>b</sup> u netopýřů, vzhledem k tomu, že se jedná o létající sace schopné migrace na dlouhé vzdálenosti, neplatí standardní vymezení rabies-free oblasti

<sup>c</sup> pokousání americkým lesním svištěm a bobrem se posuzuje jako poranění zvířetem III. skupiny

<sup>d</sup> tato situace je velmi málo pravděpodobná

Zdroj: Beneš, J., Kämpel, P., Matouch, O. Profylaxe lyssy: Konsensus představitelů infekčních pracovišť v ČR a NRL pro vzteklinu. Publikován v časopise *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* 2003; 9 (4): 186 – 196. Dostupný na <http://www.infekce.cz/Standardy/lyssa2003.pdf>.



Při poranění hlodavci, hmyzožravci a zajícovci se profylaxe běžně nepodává. Profylaxe při poranění těmito zvířaty se podává jedině při expozici III. Stupně dle WHO prokázaně rabickým zvířetem. Je-li zvíře nevyšetřitelné, je profylaxe indikována jen tehdy, bylo-li zvíře zjevně nemocné (včetně neadekvátního chování), a současně v příslušné lokalitě se vyskytuje lyssa. Naopak, krvavé poranění zvířetem, které se chovalo adekvátně situaci, není důvodem k profylaxi, a to i v případě, že v okolí je vzteklina hlášena.

**Podání samotné vakcíny je indikováno dle doporučení WHO v následujících dvou případech:**

- nekrvavý kontakt prostřednictvím porušeného kožního krytu (expozice II. Stupně)
- případy, kdy postižená osoba byla již dříve očkovaná proti lysesse.

**Konsenzuálně byly přijaty ještě tři další indikace:**

- stav, kdy od expozice uplynulo více než 90 dnů a jizva po pokousání je klidná
- potřísnění sliznice nebo porušené kůže atenuovanou antirabickou vakcínou určenou k perorálnímu očkování lišek. Vakcína obsahuje virus s podstatně sníženou patogenitou
- případy, kdy riziko infekce člověka je hodnoceno jako velmi nízké, takže je srovnatelné nebo nižší než riziko podání antiséra. Taková situace nastává nejčastěji při pokousání neznámým psem nebo kočkou v oblasti, která nemá „status minimálního rizika“.

#### **11.1.6.6. Posuzování chování zvířete**

Okolnosti, které dovolují hodnotit kousnutí zvířetem jako normální (přiměřené, vyprovokované):

- člověk zvíře pronásleduje, zvíře nemá kam utéci
- zvíře je překvapeno nečekanou blízkostí člověka (nerespektování útekové vzdálenosti)

- zvíře, které se nachází v blízkosti člověka, je náhle vystrašeno prudkým pohybem, zvukem apod.
- zvíře (samice) brání mláďata
- člověk zvíře krmí nebo hladí
- u domácích zvířat (zvl. psi, kočky, opice) – člověk v blízkosti zvířete pojídá potravu, po které zvíře touží
- pouze u psů – rychlý pohyb (běh, jízda na kole apod.) v blízkosti psa nebo jeho teritoria (pes vyběhne ze zahrady a napadne cyklistu)

O tom, jaké příznaky u zvířete mohou být hodnoceny jako projev onemocnění nebo dokonce projev lyssy, rozhodne ve sporných případech konzultace s veterinářem.

### 11.1.6.7. Profylaxe dle typu kontaktu

Tabulka č. 8: Profylaxe dle typu kontaktu

Stupeň expozice	Typ kontaktu se zvířetem	Klinické projevy	Doporučená profylaxe
I.	Dotek či krmení zvířete; olíznutí neporušené kůže	Neporušená kůže	Žádná
II.	Kousnutí bez porušení kůže; malé škrábnutí bez krvácení; olíznutí porušené kůže	Ragády, eroze, ekzém, povrchní škrábance: po pokapání octem nebo citrónovou šťávou kůže pálí	Vakcína
III.	Krvavé poranění (kousnutí nebo škrábnutí); kontaminace sliznice slinou	Krvavé poranění kůže; jde-li o expozici sliznice, může být sliznice zcela intaktní	Sérum + vakcína

Pozn.: kontakt s krví, močí nebo trusem zvířete neznamena expozici

Zdroj: Beneš, J., Kümpel, P., Matouch, O. Profylaxe lyssy: Konsensus představitelů infekčních pracovišť v ČR a NRL pro vzteklinu. Publikován v časopise *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* 2003; 9 (4): 186 – 196. Dostupný na <http://www.infekce.cz/Standardy/lyssa2003.pdf>.

### **11.1.6.8. Odhad rizika při expozici lysse**

Argumenty pro snížení odhadu rizika při expozici lysse u domácích zvířat:

- jednalo se o domácí zvíře, které se netoulá samo v přírodě
- zvíře je podle údajů majitele očkováno alespoň 2 dávkami vakcíny
- zvíře nejevilo známky neadekvátního chování
- jednalo se o expozici II. Stupně
- jednalo se o poškrábání a nikoli pokousání (riziko přenosu vztekliny při poškrábání je asi 50x nižší)
- pokousání či poškrábání bylo vedeno přes oděv, který pravděpodobně zachytil většinu slin
- rána byla ihned ošetřena lege artis (důkladné vymytí vodou a mýdlem nebo roztokem detergentu, poté aplikace jódové tinktury nebo 70% etanolu); riziko vztekliny lze takto snížit 10x
- daná lokalita sice nespĺňuje kritéria rabies-free oblasti, ale přesto epizootická situace může být hodnocena jako klidná

### **11.1.6.9. Délka prodlení mezi expozicemi a zahájením profylaxe**

Profylaxe by obecně měla být zahájena co nejdříve po expozici, zejména jednalo-li se o masivní expozici III. Stupně. Odklad zahájení antirabické profylaxe je možno povolit, je-li poranění způsobeno zvířetem, které bude možno v nejbližší době zajistit a vyšetřit, a současně riziko přenosu vztekliny při poranění je hodnoceno jako nízké.

Zůstává otázkou, nakolik významná je lokalizace poranění. V literatuře se traduje, že větší expozice existuje při pokousání v oblasti obličeje, hlavy, krku a rukou, toto však nesouvisí s délkou inkubační doby. Inkubační doba při těchto poraněních se může jevit jako kratší pouze z toho důvodu, že virus nemusí putovat do CNS přes dlouhou vzdálenost. Nutno však podotknout, že prognóza nezáleží na tom, jak dlouho virus putuje nervem. Jakmile virus vnikne do nervu, jeho šíření neumíme zastavit. Veškerá profylaxe směřuje výhradně k zablokování viru ještě před dosažením nervu. To znamená, že vzdálenost místa poranění od CNS sama o

sobě nemůže být prognosticky významná. Uvedené stanovisko nepřímou potvrzují i doporučení WHO a CDC, které neuvádějí lokalizaci poranění mezi faktory, které ovlivňují prognózu nebo doporučený postup profylaxe.

V ČR byla přijata možnost povolit odklad profylaxe v délce 2 dnů, respektive 48 hodin. Je-li během uvedených 48 hodin zvíře vyšetřeno veterinářem a shledáno zdravým, profylaxe se odloží o další 4 dny, než skončí observace zvířete. Jakékoli projevy svědčící o možném onemocnění zvířete lyssou jsou důvodem pro okamžité zahájení profylaxe u pacienta, utracení zvířete a vyšetření jeho mozku na přítomnost rhabdovirů.

Veterinární prohlídka v ČR se provádí 1. a 5. den. Ve světové literatuře se však jednotně doporučuje 10denní observace zvířete. Příčinou tohoto rozporu je zřejmě opatrnost expertů WHO a CDC, kteří se snaží vytvářet pokyny s univerzální platností. Studie na psech a kočkách ukázaly, že vylučování viru do slin v naprosté většině případů začíná nejvýše 4 – 5 dnů před rozvojem klinických příznaků (to však s jistotou platí jen v Evropě). U několika mimoevropských izolátů viru byla popsána delší doba vylučování – až 13 dní.

### **11.1.6.10. Profylaxe u pozdě hlášeného poranění**

Inkubační doba lyssy se pohybuje v širokém rozmezí od 5 dní až po několik let. U naprosté většiny případů se nemoc objeví mezi 20. a 80. dnem od expozice; později pravděpodobnost onemocnění klesá. Inkubační doba delší než 90 dní byla zjištěna u 14% osob zemřelých na vzteklinu. Při velmi dlouhé inkubační době se poukazuje na to, zda je onemocnění opravdu důsledkem dávného poranění, nebo zda byl pacient vystaven jiné, méně významné expozici, které nevěnoval pozornost.

Doporučení v ČR udávají, že po uplynutí jednoho roku od expozice je nebezpečí vzniku nemoci již menší než riziko z podání profylaxe a její cena.

Ještě komplikovanější je rozhodování o (ne)podání antiséra. Jestliže do 90 dnů od expozice nedošlo k onemocnění, znamená to, že k infekci buďto vůbec nedošlo, nebo virus perzistuje v místě vstupu. Pokud není důvod k obavám, že stav perzistence je aktuálně porušen – např. čerstvým zhmožděním staré rány,

změnou imunitní odpovědi pacienta, proteokatabolismem apod., pak se můžeme domnívat, že bezprostřední riziko nemoci nehrozí – nebo aspoň není tak velké, aby vyvážilo riziko z podání antiséra. Pak stačí podat vakcínu, která zajistí rozvinutí imunitní odpovědi do 10 – 14 dnů.

Závěrem se podotýká, že jestliže od expozice uplynulo více než 90 dnů, pacient je zdravý a jizva po pokousání je klidná, můžeme podat samotnou vakcínu. Jestliže od expozice uplynul 1 rok, není postexpoziční profylaxe nutná.

### **11.1.6.11. Profylaxe gravidních a osob s poruchou imunity**

- U gravidních žen se postupuje podle téhož schématu jako u ostatních osob; jedná se tedy o vitální indikaci. Kromě toho, ve studiích s 250 gravidními ženami, které se musely podrobit očkování, byla prokázána bezpečnost PCEC vakcíny (RABIPUR).
- U imunodeficientních pacientů se má podat sérum i při expozici II. stupně. Dále se doporučuje ověřit si účinnost podané profylaxe vyšetřením hladiny protilátek po ukončení vakcinace a podle výsledků eventuelně pre – či postexpozičních vakcinační schéma doplnit další dávkou.

Pro pořádek se poznamenává, že spolehlivý ochranný účinek mají sérové protilátky v koncentraci 0,5 IU/ml a vyšší. Nicméně po standardní aplikaci 20 IU homologního imunoglobulinu/kg hmotnosti dosáhne hladina protilátek hodnoty 0,2 – 0,3 IU/ml; přesto je efekt dostatečný. Vyjádří-li se koncentrace protilátek ve formě titru, pak ochranný účinek má titr 1:5 a více.

Ani u osob s poruchou imunity nesmí být při pasivní profylaxi překročena doporučená dávka séra. Nadbytek přenesených protilátek může utlumit nástup vlastní imunitní odpovědi.

### **11.1.6.12. Antirabická centra**

Profylaxe lyssy u člověka je problematika spadající do sféry infekčního lékařství. Nicméně z praktického hlediska může být pro pacienta výhodné, aby některé jednoduché situace mohl řešit již lékař první linie. Pravděpodobně se to do jisté míry děje, zvláště tam, kde infekční oddělení s antirabickým centrem není v blízkém dosahu. Bohužel pracovníci antirabických center mají špatné zkušenosti s kompetentností lékařů první linie v této problematice: u lékařů první linie obvykle nejsou znalosti patogeneze vztekliny, zoologie a imunologie tak velké, aby umožnily solidní rozhodnutí.

V kompetenci lékařů první linie je možno ponechat pouze případy poranění způsobené známým (snadno vyšetřitelným) zvířetem. Všechny ostatní případy poranění musí řešit antirabická centra.

### **11.1.6.13. Způsob podání**

Vakcína se podává intramuskulárně nebo subkutánně, nejčastěji do deltoidní oblasti nebo u malých dětí do anterolaterální oblasti stehna. Existují klinické studie, které potvrdily dostatečnou imunoprotekci intradermální aplikace vakcíny (v závislosti na charakteru vakcíny) v dávce o velikosti 0,1 až 0,2 ml. Vakcína se nesmí aplikovat nitrožilně nebo intragluteálně. Podávají-li se dvě dávky současně, pak se druhá dávka podává symetricky do druhé části těla.

Doporučuje se používat u jednoho pacienta stejný typ vakcíny v průběhu celé imunizace.

### **11.1.6.14. Účinnost očkování**

**a) protektivní meze** – nejvýznamnější součástí imunitní odpovědi po očkování s vakcínami připravenými na buněčné kultuře jsou specifické protilátky proti proteinu G virového obalu. Ochrannou funkci mají jednoznačně virus neutralizační protilátky.

**b) imunogenita a klinická účinnost** – virus neutralizační protilátky se po očkování objevují zhruba 7 – 14 dní po podání první dávky. Vakcinační dávky podané během prvních 14 dní včetně jedné dávky 21. den či později, jsou důležité pro získání vysokých hladin perzistujících protilátek. 3 dávky vakcíny podané

během 21 – 28 dní vyvolávají tvorbu protilátek u 100% očkovaných, a proto se používají pro preventivní imunizaci. V postexpozičním režimu se za základní očkování považuje podání 4 dávek během prvních 2 týdnů a pátá dávka jako booster. Hladina protilátek po ukončeném očkování bývá vyšší než 10 IU/ml. Významně vyšší titry se dosahují s vakcínou DEV (z ptačích buněk) nebo vakcínou připravenou na nervové tkáni. Po očkování s vakcínami z buněčných kultur není nutné provádět kontrolní sérologii, a to jak v preexpozičním, tak postexpozičním režimu, pokud osoba není imunosuprimovaná, neužívá antimalarika s účinnou látkou chloroquine nebo není v anestezii. Osoby HIV pozitivní mohou mít slabší imunitní odpověď proto se u nich sérologická kontrola doporučuje.

c) **perzistence** – vysoké hladiny virus neutralizačních protilátek nepřetrvávají v těle imunizovaných osob dlouhou dobu po preventivním očkování. Zhruba po 1 roce klesají na úroveň 1 – 3,5 IU a po 2 letech dosahují ještě přijatelného minima 0,5 IU. Některé studie potvrdily přítomnosti specifických protilátek ještě 2 – 14 let po očkování. Podáním booster dávky dojde ke 100% obnově původních protilátek a již 7. den po podání boosteru jejich hladiny stoupnou více než 5krát. U osob, které bývají vzteklině vystaveny průběžně, se podává booster dávka jen tehdy, klesne-li jim hladina protilátek pod mez 0,5 IU.

### **11.1.6.15. Kontraindikace**

#### ***Preexpoziční profylaxe***

- osoby s akutním horečnatým onemocněním nesmí být očkovány minimálně do 2 týdnů po úplném vyléčení
- známé těžké alergické reakce (např. na vaječné bílkoviny u tzv. aviárních vakcín; na antibiotika u většiny komerčních vakcín) na alespoň jednu ze složek vakcíny jsou kontraindikací pro očkování proti vzteklině
- u osob s aktivní neléčenou TBC, u pacientů léčených ACTH, kortikosteroidy, zářením, alkylujícími činidly nebo antimetabolity, u pacientů s leukémií, lymfomy či jinými neopláziemi, postihujícími

kostní dřeň či lymfatický systém a u pacientů s prokázanou závažnou poruchou imunity může být toto očkování kontraindikováno

- pokud po imunizaci dojde ke vzniku komplikací, pak imunizace další dávkou téže vakcíny je kontraindikována do té doby, dokud nejsou vyjasněny příčiny této komplikace

- těhotenství je kontraindikací pro preventivní očkování

### ***Postexpoziční profylaxe***

Neexistuje žádná kontraindikace pro postexpoziční očkování. Zahájená postexpoziční profylaxe očkováním by neměla být nikdy přerušena nebo odložena, pokud je výsledek vyšetření zvířete neznámý nebo pozitivní. V případě, že dojde ke vzniku lokálních nebo systémových nežádoucích účinků, reakce se zmírňují antiflogistiky, analgetiky, antipyretiky, antihistaminiky, přípravky proti případným anafylaktickým reakcím apod.

Výjimečně existuje možnost vzniku anafylaktického šoku a je vždy nutné postupovat tak, aby tato možnost byla včas eliminována.

Před preexpozičním očkováním se doporučuje zhodnotit zdravotní stav očkované osoby. Je-li třeba, očkování se odloží do té doby, dokud zdravotní stav očkované osoby neumožní provést imunizaci.

Imunitní odpověď po očkování může být snížena u osob s imunosupresivní léčbou nebo u imunodeficitních osob. Doporučuje se očkovat i osoby s chronickou imunodeficiencí.

Nelze vyloučit projev přecitlivělosti vůči některé ze složek vakcíny, a proto je třeba mít při očkování k dispozici adrenalin nebo kortikosteroidy pro snížení projevů reakcí vzniklých bezprostředně po očkování. Z tohoto důvodu by měla být očkovaná osoba pod dohledem lékaře 30 minut po aplikaci vakcíny.

V případě postexpozičního očkování vůči vzteklině nejsou uvažovány žádné kontraindikace.

V případě známé přecitlivělosti pacienta na vaječné proteiny je vhodné volit vakcínu, která tyto vaječné proteiny neobsahuje (např. Rabipur).

Vakcína proti vzteklině se nesmí v žádném případě podávat intravenózně.



### **11.1.6.16. Interakce**

I když vakcína proti vzteklině může být podávána souběžně s jinými očkovacími látkami, zpravidla se simultánní očkování provádí jen v případech nezbytně nutných a jen v případě peexpozičního očkování.

Je-li očkovací látka používána simultánně s jinou vakcínou nebo imunoglobulinem, podává se do jiného místa vpichu jinou injekční stříkačkou a jehlou. Vakcína nesmí být míchána s jinými léky nebo vakcínami v jedné injekční stříkačce.

U osob léčených kortikosteroidy nebo imunosupresivními látkami, může být imunitní odpověď snížena nebo pochybná. Z tohoto důvodu se vakcinace u těchto osob může odložit na dobu 3 měsíců po ukončení léčby imunosupresivními látkami nebo se u nich provádí sérologické vyšetření (zhruba po 2 – 4 týdnech po dokončení základního očkování) a podle stavu získané imunitní odpovědi se případně očkování doplní o další vakcinační dávku.

V případě posteexpoziční profylaxe se upřednostňuje očkování před jinou léčbou. Lidské i zvířecí imunoglobuliny specifické vůči vzteklině s vakcínou sice interferují, ale účinnost postexpoziční imunizace to negativně neovlivňuje.

Bylo zjištěno, že postexpoziční profylaxe vůči vzteklině u osob užívajících antimalarika s účinnou látkou chloroquin nebo v anestezii, nemusí zajistit stejnou imunogenitu jako u ostatních pacientů. V takovém případě se doporučuje podávat s první dávkou specifický imunoglobulin a případně provést sérologické vyšetření.

### **11.1.6.17. Těhotenství a laktace**

Přestože vliv očkování proti vzteklině na vývoj plodu není znám, provádí se preventivní očkování v době těhotenství jen tehdy, je-li riziko možné nákazy větší než riziko očkování. Těhotenství není kontraindikací pro provádění posteexpozičního očkování proti vzteklině.

Kojení rovněž tak není považováno za kontraindikaci.

### **11.1.6.18. Nežádoucí účinky**

Očkovací látky proti vzteklině jsou obecně považovány za bezpečné a dobře snášené, ale nevylučují možnost vzniku postvakcinačních reakcí.

Možné nežádoucí účinky na očkování jsou následující:

- lokální reakce: např. bolest v místě aplikace, otok a zarudnutí v místě vpichu
- celkové reakce: např. horečka, únava, bolest hlavy, závrať, exantém, myalgie, arthralgie, gastrointestinální poruchy (nauzea, abdominální bolest), vizuální poruchy, vertigo
- neurologické reakce: např. parestázie, poruchy nervového systému (jako parézy nebo Gullian – Barré syndrom)
- alergické reakce: např. anafylaxe, bronchospasmus, kopřivka, svědění, edém, sérová nemoc
- imunitní reakce: např. lymfadenopatie

U dospělých osob se nežádoucí účinky mohou vyskytovat častěji s výraznějšími projevy a s delší dobou trvání. Nežádoucí účinky se v případě posteexpozičního očkování zmírňují odpovídajícími léčivými přípravky, aniž by se očkování přerušilo či odložilo.

### **11.1.6.19. Použitelnost a skladování**

Lyofilizované vakcíny mají obvykle dobu použitelnosti 24 – 36 měsíců, jsou-li skladovány v lednici v neporušeném obalu při teplotě od +2 °C do +8 °C. Po uplynutí doby použitelnosti se vakcína nesmí používat. Je-li vakcína rozpuštěna ve vhodném roztoku, měla by být spotřebována okamžitě, nejdéle však do 5 – 8 hodin (podle typu vakcíny), je-li adekvátně skladována.

Vakcína musí být před aplikací důkladně rozpuštěna a opticky zkontrolována na přítomnost cizorodých částic. V případě, že vzhled nevyhovuje, je třeba vakcínu vyřadit a nepoužívat. Nespotřebovanou vakcínu nelze dále skladovat či aplikovat a je třeba ji vyřadit.

Rozpouštědlo se skladuje při teplotě od +2 °C do +8 °C a může mít dobu použitelnosti delší než je doba použitelnosti lyofilizované vakcíny.

Vakcínu i rozpouštědlo je nutné chránit před světlem.

### **11.1.6.20. Očkování do zahraničí**

Pro indikaci preventivního očkování před cestou do zemí s endemickým výskytem lyssy byla v CDC vypracována následující kritéria:

- u vyjíždějících osob se předpokládá častý kontakt s divokými i domácími zvířaty, obvykle profesionálního charakteru (biologové pořádající expedice, veterináři, pracovníci v živočišné výrobě, apod.)
- vyjíždějící osoba hodlá navštívit místa, kde potřebná léčebná péče není dostupná (návštěva odlehlých oblastí v rozvojových zemích).
- Pobyť delší než 1 měsíc při návštěvě zemí s vysokou prevalencí urbánní formy vztekliny (čím delší pobyt, tím větší pravděpodobnost kontaktu s rabickým zvířetem).

Co se týče spolehlivosti preventivní profylaxe, bylo prokázáno, že pokud se očkovací látka aplikovala podle doporučeného očkovacího schématu, bylo dosaženo odpovídajícího titru protilátek v den 28 nebo dříve u 100% pacientů. V klinických studiích bylo dále prokázáno, že přetrvávání protilátek v titru  $\geq 0,5$  IU/ml po 2 roky je běžné.

Na druhou stranu z materiálů CDC vyplývá, že preexpoziční vakcinace nemusí poskytovat stoprocentně spolehlivou ochranu. Zřejmě záleží na délce trvání zahraniční cesty, přítomnosti různých stresujících vlivů během cesty, antigenních podnětech v cizím prostředí, případně i dalších faktorech. Preexpoziční profylaxe však zkracuje nástup imunitní odpovědi a může chránit osoby vystavené malé virové náloži. Pro dosažení jistoty má být tedy podána profylaxe po krvavém poranění způsobeném rabickým nebo pravděpodobně rabickým zvířetem i u řádně očkovaných osob. Profylaxe je však mnohem jednodušší: není potřeba sérum a neuplynulo-li od očkování více než 12 měsíců, postačí jediná dávka vakcíny.

Preexpoziční vakcinace osob vyjíždějících do rizikových oblastí je doporučena, není však vymahatelná a nehradí se ze standardního zdravotního pojištění. I když preexpoziční vakcinace poskytuje vysoký stupeň ochrany, doporučuje se po expozici podat alespoň jednu dávku vakcíny jako booster.

## 11.2. Prevence vztekliny zvířat

Vzhledem k tomu, že terapie proti vzteklině neexistuje a u zvířat se ani neprovádí, je důležitá její prevence, případně profylaxe. Protinákazová opatření se zaměřují hlavně na tlumení přírodních zdrojů nákazy a preventivní antirabické očkování domácích masožravců.

Dosud není známý způsob kontroly vztekliny mezi málo dostupnými zvířaty, která jsou vektory této infekce, např. hmyzožravými netopýry, kteří také mohou nakazit člověka. Vyhýbání se styku s netopýry, preexpoziční očkování a okamžitá postexpoziční terapie lidí, kteří mohli být exponováni nákaze, jsou jedinou možnou ochranou.

V řadě evropských zemí včetně ČR probíhá již řadu let úspěšný program orální imunizace lišek pomocí vakcinačních návnad obsahujících živou očkovací látku z atenuovaného viru vztekliny (v ČR proběhla v roce 2009, vzhledem k dobré epidemiologické situaci, poslední celoplošná vakcinace lišek). Při náhodném pozření vakcíny jinými druhy zvířat včetně domácích masožravců jim tato látka neškodí, ale také je dostatečně neimunizuje. Při tlumení vztekliny toulavých a polodivokých psů, např. v arabských a asijských zemích, se připravují orální vakcíny na jiném základě a s mnohem vyšším obsahem antigenu.

Aktivní imunizace psů, příp. koček, skotu a dalších zvířat sehrála v řadě zemí rozhodující úlohu při likvidaci tzv. urbánní formy nákazy.

Přednost je dáována jednoznačně inaktivovaným, adjuvantním, tkáňovým očkovacím látkám. Mohou být dodávány v tekuté i lyofilizované formě. Na našem trhu je v současné době široká nabídka vakcín, včetně tuzemských, které vyhovují požadavkům pro preventivní antirabickou vakcinaci zvířat.

Ve snaze zjednodušit vakcinační kalendář uvádějí výrobci na trh různé polyvalentní očkovací látky obsahující řadu antigenů nebo monovalentní preparáty s možností různých kombinací podle potřeby a konkrétní nálezové situace. Jejich účinnost je zajištěna za předpokladu, že se jednotlivé složky vzájemně negativně neovlivňují. Jestliže jsou kombinovány inaktivované antigeny, možnost negativního ovlivnění se minimalizuje. Obecně lze říci, že

antirabickou vakcínu lze kombinovat nebo použít v polyvalentní očkovací látce k završení vakcinačního programu u štěňat obvykle po dosažení věku 3 měsíců. K hromadným akcím jsou vhodnější monovalentní antirabické vakcíny použitelné podle výrobců obvykle od stáří 3 měsíců. Tím se vyhneme i případné interferenci s mateřskými protilátkami.

Tkáňové inaktivované vakcíny navozují imunitu v délce trvání 1 – 3 let. Na základě novelizace veterinárního zákona již neplatí povinnost očkovat psy, kočky a fretky každý rok, ale bere se ohled na trvání imunity, kterou zaručuje výrobce použité vakcíny.

Závěrem lze konstatovat, že lege artis provedená antirabická vakcinace (účinnou a správně skladovanou očkovací látkou) poskytuje spolehlivou ochranu před vzteklinou a prolomení imunity prakticky nehrozí.

#### **Prevence spočívá v:**

- ochraně chovu před volně žijícími zvířaty
- minimalizaci kontaktu domácích zvířat s divokými zvířaty
- vakcinaci v ohrožených chovech (patevní dobytek, oblasti s výskytem silvatické formy)
- regulaci stavu divoké zvěře (prevence silvatecké formy)
- perorální vakcinaci lišek
- povinné vakcinace psů a masožravců chovaných v zajetí

### **11.2.1. Opatření při poranění**

Při veterinární prohlídce psa, který poranil člověka, a je-li řádně očkovaný proti vzteklině, se nařizuje pětidenní karanténa, v průběhu které se provádějí vyšetření první a pátý den. Tento časový harmonogram vychází z experimentálně zjištěného faktu, že v evropských podmínkách se virus vztekliny vyskytuje ve slinách zvířete 2 – 4 dny před klinickým projevem onemocnění. Je-li zvíře 5. den po pokousání zdrávo, nemohlo virus vylučovat a člověka nakazit.

V případech, že pes není vakcinován proti vzteklině, se karanténa prodlužuje na 21 dnů a vyšetření se provádí první, pátý a jednadvacátý den po pokousání.

V případě, že dojde k úhynu zvířete v průběhu karantény, je majitel povinen tuto skutečnost neprodleně oznámit veterinárnímu lékaři, který následně zajišťuje vyšetření kadaveru na vzteklinu ve veterinárním ústavu.

Veterinární lékař kromě zjištění základních údajů o zvířeti, ověření dokladu o provedené imunizaci a posouzení nakažové situace, změří tělesnou teplotu a posoudí pupilární reakci na přímý osvit. Důležité jsou také informace majitele zvířete o pozorovaných změnách v chování zvířete. O výsledku vyšetření je sepsána zdravotní zpráva, kterou poraněná osoba předává svému ošetřujícímu lékaři. Majitel zvířete, které poranilo člověka, současně podepisuje poučení o nutnosti sledování zvířete po dobu pěti dní, jeho karanténizace a nutnosti dostavit se s ním pátý den na druhou prohlídku. V případě důvodného podezření z onemocnění vzteklinou či v případě úhynu zvířete se toto odesílá k laboratornímu vyšetření.

Při poranění člověka neznámým zvířetem se vychází z chování pozitivních zvířat. Nemocná liška se pohybuje v blízkosti své nory a její rádius je kolem 20 km. Hranicí pro očkování se tak stanovila oblast do 50 km od území, kde se vzteklinou vyskytuje. Toto území se považuje za oblast s výskytem. Výjimkou je poranění netopýrem a vlkem, kde se očkuje vždy. Netopýr má dolet stovky kilometrů, vlk má dobrou fyzickou kondici, a má tak větší rádius než liška. Vždy ale nakonec rozhoduje antirabické centrum.

## **11.2.2. Imunizace zvířat**

K imunizaci se rutinně používají inaktivované vakcíny připravené na tkáňových kulturách (př. BIOCAN LR, BIOCAN R, BIOFEL PCHR, CANIGEN DHA2PPi/LR, CANVAC DHPPiL + R, CANVAC R, RABDOMUN, VANGUARD R, RABISIN, ...). U vakcín musí být dodržena doba použitelnosti, teplota skladování a očkovací schéma stanovené výrobcem.

Každá dávka vakcíny od většiny výrobců navodí nejméně 2 IU, což je dvojnásobné množství, než je požadováno WHO. Výborná chráněnost je prokázána nejen u psů a koček, ale také u skotu, koní, malých přežvýkavců, lišek a fretek.

Povinnost vakcinace psů a masožravců chovaných v zajetí ošetřuje Zákon č. 166/1999 Sb., o veterinární péči, v platném znění. Jeho respektování je závazné a vynutitelné.

Ze zákona vyplývá, že chovatel musí zajistit, aby byli psi, lišky a jezevci drženi v zajetí, ve stáří od 3 do 6 měsíců platně očkovaní proti vzteklině a poté během doby účinnosti předchozí použité očkovací látky přeočkovaní, dále je nutno uchovávat doklad o očkování po dobu platnosti očkování a na požádání jej předložit orgánům vykonávajícím státní veterinární dozor.

Postexpozici profylaxe se u zvířat provádí pouze pokud jsou v imunitě (provádí se přeočkování). Není-li zvíře očkováno a je prokazatelně infikováno, utrácí se a je laboratorně vyšetřeno.

### **11.2.2.1. Povinnosti vyplývající ze zák.:**

Povinnosti pro chovatele vyplývají ze zákona č. 166/1999 Sb., o veterinární péči a o změně souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (veterinární zákon).

Majitel zvířete je povinen zajistit vyšetření zvířete veterinárním lékařem, a to vždy první a pátý den po poranění člověka. Během vyšetření je majitel povinen předložením označeného očkovacího průkazu prokázat, že jeho zvíře bylo řádně vakcinováno proti vzteklině (nevakcinované zvíře nesmí být starší 6-ti měsíců a doba od posledního očkování nesmí uběhnout delší doba než uvádí výrobce vakcíny).

Pouhé předložení očkovacího průkazu stvrzující platné očkování není dostatečnou garancí zdraví zvířete a skutečně každé zvíře, které poranilo člověka, musí být vyšetřeno veterinárním lékařem.

Veterinární lékař je povinen o tomto vyšetření vést zápis, jehož jedna část zůstává majiteli jako potvrzení, že své zvíře podrobil vyšetření a druhá a třetí část jsou vyplněny při vyšetření první a pátý den, obsahují výsledek tohoto vyšetření a musí být předány ošetřujícímu lékaři poraněného. Kopie zůstává veterinárnímu lékaři, který ji musí archivovat.

V případě, že majitel zvířete odmítne zajistit jeho vyšetření veterinárním lékařem, lze se obrátit na Policii ČR, která je povinna majitele k provedení vyšetření přimět.

V případě, že veterinární lékař pojme podezření, že zvíře je nemocné vzteklinou, má právo i bez souhlasu majitele zvíře neprodleně usmrtit a tělo odeslat k dalšímu vyšetření.

Teprve laboratorní průkaz onemocnění vzteklinou ze vzorků odebraných z těla usmrceného zvířete se považuje za směrodatný, v některých případech se však k vakcinaci poraněného člověka přistupuje z časových důvodů již před definitivním potvrzením infekce.



## **11.2.3. Přeprava zvířat**

Vývoz a dovoz zvířat lze z hlediska možnosti zavlečení vztekliny považovat za rizikové. Proto je nutno mít toto riziko pod kontrolou a činit kroky, které toto jej minimalizují.

Přeprava zvířat se v jednotlivých zemích řídí tamními předpisy, které je nutno dodržovat a řídit se jimi.

### **11.2.3.1. Cestování dle nařízení ES**

Pro vycestování zvířat (cestování se psy, kočkami a fretkami = zvířata zájmového chovu) musí být splněny podmínky nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 998/2003), jedná se o:

1. Mezinárodní průkaz pro malá zvířata (dále jen „pas“) – je to jednotný doklad platný ve všech členských státech EU. Každý pas je označen kódem země (pro ČR jsou to písmena CZ) a pořadovým číslem, které je přidělováno Státní veterinární správou ČR. Vzor pasu pro ČR byl schválen Státní veterinární správou ČR. Chovatel pas získá u schváleného veterinárního lékaře.

2. Očkování proti vzteklině – zvířata musí být očkována od 3 měsíců stáří. Toto očkování provádí soukromý veterinární lékař v souladu s vakcinačním schématem dané očkovací látky. Pro účely cestování se zvířetem se považuje očkování proti vzteklině za platné:

- 21 dní po provedení očkování, které je podle vakcinačního schématu požadovaného výrobcem považováno za poslední pro základní očkování.

- nebo ode dne přeočkování, pokud byla očkovací látka podána během doby platnosti předchozího očkování v zemi, kde bylo toto předchozí očkování provedeno. Toto přeočkování je však považováno za základní, pokud neexistuje veterinární doklad potvrzující předchozí očkování.

3. Identifikace zvířete – jsou dva možné způsoby, a to tetování a označení zvířete mikročipem. Tetování provádí poradce chovu nebo

veterinární lékař. Tetování musí být čitelné. Označení mikročipem provádí soukromý veterinární lékař. Zvíře musí být označeno mikročipem před očkováním, vydáním pasu a odběru krve na vyšetření hladiny protilátek.

4. Sérologické vyšetření na vzteklinu – k tomuto vyšetření odebere schválený soukromý veterinární lékař vzorek krve a odešle k vyšetření do schválené laboratoře. Minimální hodnota hladiny ochranných protilátek musí být 0,5 IU/ml. Sérologické vyšetření lze provést nejdříve 30 dní po očkování proti vzteklině. Velká Británie, Irsko a Malta požaduje vyšetření hladiny protilátek proti vzteklině provedené alespoň 6 měsíců před vstupem do země. Švédsko požaduje vyšetření hladiny protilátek provedené minimálně 120 dní a maximálně 365 dní po očkování proti vzteklině.

5. Některé členské státy si stanovily další požadavky pro vstup zvířat z ČR v zájmovém chovu na svoje území, platí zde omezení vstupu mláďat mladších 3 měsíců neočkovaných proti vzteklině, mezi tyto země patří Francie, Irsko, Itálie, Kypr, Lotyšsko, Malta, Polsko, Švédsko, Velká Británie.

Nutno podotknout, že cestování mimo území EU, tedy do třetí země, je složitější. Veterinární podmínky vstupu si stanovuje každá třetí země a cestovatel má povinnost si je zjistit na příslušné ambasádě či veterinárním úřadu dotyčné země před vycestováním.

Mnoho lidí však zapomíná, že by mohl následně nastat problém při návratu domů, a že by jim na hranicích mohli celní orgány či veterinární lékaři odepřít vstup do EU, proto je nutno si zjistit nejenom podmínky pro vstup do této země, ale také podmínky pro vycestování.

### **11.2.3.2. Zpětný návrat a dovoz zvířat**

Pro cestování se zvířetem mimo území EU musí být splněny dovozní podmínky platící pro konkrétní třetí zemi. Po umožnění návratu občana ČR, který do této země vycestoval se svým zvířetem, zpět na území EU nebo dovozu zvířete, musí být dodrženy tyto požadavky:

1. veterinární osvědčení pro neobchodní přesuny vydané úředním veterinárním lékařem třetí země, nebo v případě zpětného návratu pas

2. identifikace zvířete mikročipem nebo tetováním

3. očkování proti vzteklině

4. sérologické vyšetření na vzteklinu

Sérologické vyšetření musí být provedena alespoň 30 dní po očkování ve schválené laboratoři a 3 měsíce před přesunem zvířete nebo jeho návratem na území EU.

Toto tříměsíční období se nepoužije při opětovném dovozu zvířete, v jeho pase je potvrzeno, že sérologické vyšetření s pozitivním výsledkem bylo provedeno dříve, než zvíře opustilo území EU.

Sérologické vyšetření není nutné opakovat, pokud po něm bylo zvíře pravidelně očkováno v intervalech doporučených výrobcem vakcíny.

Pokud bude z těchto třetích zemí dováženo více než 5 zvířat v zájmovém chovu, musí být zvířata ještě doprovázena potvrzením veterinárního lékaře, že 24 hodin před odesláním zvířat bylo provedeno klinické vyšetření a zvířata byla shledána v dobrém zdravotním stavu a jsou schopna přepravy do místa určení.

## 12. Rozšíření vztekliny

Vzteklina je kosmopolitní nákaza, tzn., že se může vyskytnout kdekoli na světě. Výskyt je vázán na zdroj nákazy a přírodní ohniska. Rozšířenost samozřejmě souvisí i s úrovní prevence a profylaxe v dané oblasti.

### 12.1. Situace v ČR

V červnu roku 2004 obdržel ústřední ředitel Státní veterinární správy České republiky od Mezinárodního úřadu pro nákazu zvířat (OIE) zprávu, že ČR je zařazena na seznam zemí prostých vztekliny – „rabies free“ oblast. Pouze pro připomenutí poznamenávám, že na území ČR se vzteklina naposledy objevila u lišky v roce 2002, záchyt vztekliny u netopýra v roce 2005 již neměl dle kritérií OIE na změnu statutu vztekliny prostého státu vliv, protože vzteklina netopýrů je považována za specifickou variantu nákazy.

#### 12.1.1. Uznání vztekliny prosté země

Území je možno prohlásit za vzteklinu prosté pouze tehdy, jestliže jsou splněny určité podmínky.

Ve světě existují 2 definice „rabies free“ oblastí.

**První definice** je dle WHO, kdy daná oblast musí splňovat tyto podmínky:

1. nákaza musí být povinně hlášeným onemocněním
2. musí být zaveden funkční a efektivní systém surveillance
3. musí být zavedena všechna preventivní a kontrolní protinákazová opatření, včetně opatření při dovozu zvířat
4. vzteklina se nesmí vyskytnout na území státu u člověka ani u žádného zvířete během posledních 2 let
5. nesmí být prokázána v posledních 6 měsících ani u importovaných masožravců mimo karanténní zařízení.

**Druhá definice** oblasti s nulovým výskytem vztekliny je podle Mezinárodního úřadu pro nákazu zvířat (OIE – Office international des épizooties

neboli World Organisation for Animal Health). Tato organizace se sídlem v Paříži byla založena 28 státy, včetně tehdejšího Československa, 25. ledna 1924 a nyní má celkem 167 členů z celého světa. Posláním této mezinárodní organizace je shromažďovat a šířit informace o výskytu zoonóz ve světě a přijímat opatření k jejich eliminaci. Podle standardů OIE musí oblast „rabies free“ splňovat tyto podmínky:

1. nákaza musí být povinně hlášeným onemocněním
2. musí být zaveden funkční a efektivní systém surveillance
3. musí být zavedena všechna opatření včetně opatření při dovozu zvířat
4. vzteklna se nesmí vyskytnout na území státu u člověka ani zvířat během posledních 2 let, tato podmínka neplatí pro výskyt lyssavirů (EBL1 a EBL2) u evropských netopýřů
5. nesmí být prokázána v posledních 6 měsících ani u importovaných masožravců mimo karanténní zařízení

Dle OIE se vzteklna u netopýřů nezapočítává, zatímco WHO požaduje nulovou incidenci i netopýří vztekliny, protože jde sice o odlišné typy viru vztekliny, přesto pro člověka stejně nebezpečné.

To, že daná země skutečně patří mezi vztekliny prosté oblasti, musí být podloženo řádným monitoringem. Světová zdravotnická organizace požaduje vyšetřit každoročně minimálně 2 lišek na 100 km<sup>2</sup>. Teprve při tomto dostatečném počtu provedených vyšetření je možno objektivně hodnotit nákazovou situaci. Kontrolní vzorky je nutno odebírat rovnoměrně po celém území. Nejdůležitější je však vyšetřovat na území sousedícím s oblastí výskytu.

V době výskytu vztekliny v ČR jsme mohli rozlišovat oblasti, kde byl výskyt vztekliny možný nebo dokonce očekávaný, a naopak oblasti, kde riziko výskytu je zanedbatelné.

Tento fakt vyplývá ze dvou předpokladů:

- 1) rabické zvíře v našich podmínkách nepřekoná delší vzdálenost. Jeho pohyb je vázán jednak rozsahem teritoria, jednak

technickými a přírodními překážkami (frekventované silnice, oplocené pozemky, vodní toky a plochy). Radiotelemetrie rabických lišek prokázala na počátku nemoci zvýšenou pohyblivost, migrace však jen málo přesahovala hranice vlastního teritoria. Přesun mimo vlastní teritorium nepřekročil 20 km. Hranici 50 km se proto považuje za dostatečnou pro všechna poranění v ČR. Výjimku z tohoto pravidla tvoří pokousání netopýrem (ten není při letu omezen a vítr ho může odnést na větší vzdálenost) a pokousání vlkem zaběhnutým ze sousedních zemí (vlci mají podstatně větší radius než lišky).

2) Systém hlášení výskytu lyssy u zvířat zůstává spolehlivý. Vždy jsou vyšetřována všechna anamnesticky podezřelá zvířata a indikovaná zvířata, která exponovala člověka. Ročně je vyšetřováno 5 – 6 tisíc lišek.

Oblasti do 50 km od hranic s Polskem a Slovenskem jsou stále považovány za oblasti s možným výskytem vztekliny.

## 12.2. Výskyt vztekliny ve světě

Jak již bylo řečeno, vzteklina je celosvětově rozšířena, ale musíme si uvědomit, že v mnoha státech je diagnostika a hlášení výskytu nákazy nedokonalé a mnoho případů uniká registraci. Reálný celosvětový odhad hovoří o 50 - 100 000 případech úmrtí lidí na tuto nákazu. Přehled o výskytu vztekliny poskytuje cenné informace o situaci v různých částech světa, z čehož lze odvodit i míru rizika jak pro člověka, tak pro zvířata, např. při zahraničních cestách a pobytech.

O výskytu vztekliny v cizích zemích nejlépe informují webové stránky RABNET, které byly zřízeny pod patronací WHO.

Nicméně jsou zde tři problémy:

1) systém hlášení a vyhodnocování se o několik, měsíců opoždí za skutečným stavem.

2) u mnohých rozvojových zemí jsou výchozí údaje neúplné a málo spolehlivé

3) výskyt vztekliny je sledován podle hlášení z jednotlivých států, nikoli podle přirozených geografických oblastí, které jediné korelují s výskytem rezervoárových zvířat

Z praktického hlediska mezi jednoznačné rabies free oblasti patří ty, které jsou odděleny obtížně překonatelnou geografickou překážkou, obvykle mořem. Jako typický případ je možno jmenovat Austrálii, Nový Zéland, Velkou Británii, Island, Japonsko nebo Thajwan. Ani vodní předěl o šířce desítek kilometrů však nemusí být dostatečný, jedná-li se o nákazu přenášenou létajícími živočichy. V Anglii a v Austrálii byl již zaznamenán ojedinělý výskyt vztekliny u netopýrů. Naštěstí netopýří rhabdoviry nejsou totožné s virem vztekliny, které napadají šelmy; rozšíření této nákazy na jiné druhy zvířat je tedy krajně nepravděpodobné, ale tímto se nesnižuje jejich nebezpečnost pro člověka.

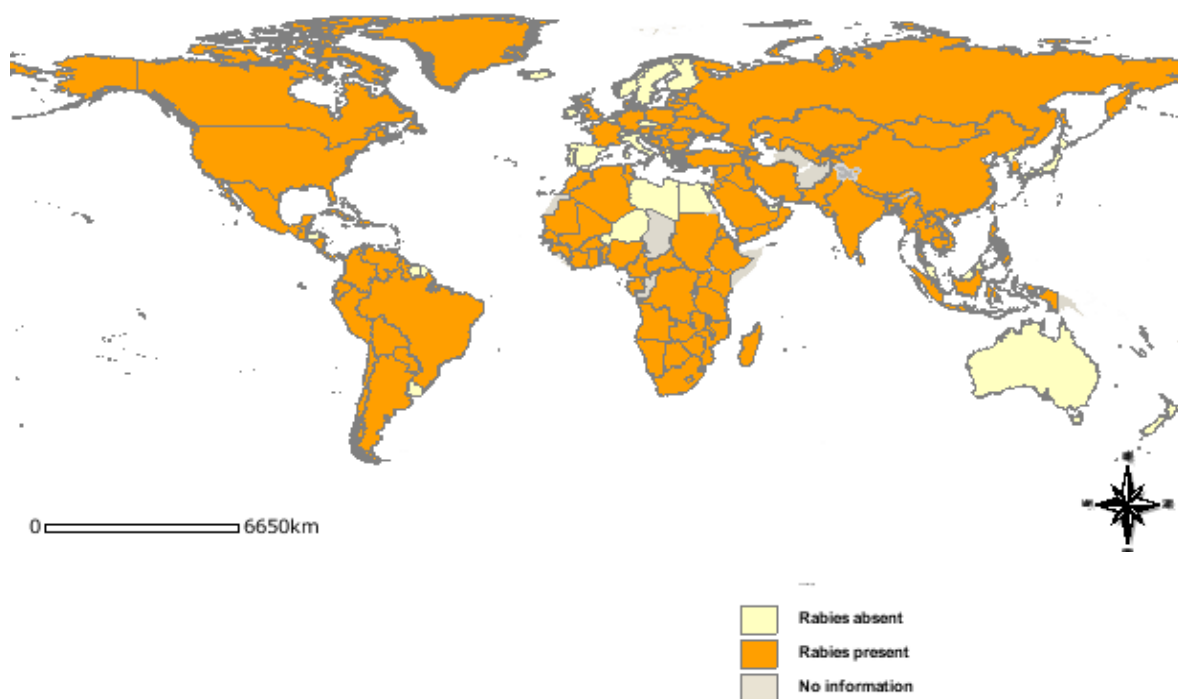
U kontinentálních států, jako je Řecko nebo Finsko, vždy existuje riziko, že vzteklina sem bude zavlečena z okolních zemí. Doporučuje se u rabies free zemí „nedůvěřovat“ poraněním, k nimž dojde v pohraničním pásmu. Protože údaje o výskytu lyssy v mnohých státech nejsou tak spolehlivé jako ve střední Evropě, doporučuje se šířku rizikového příhraničního pásma zdvojnásobit, tj. 100 km oproti 50 km v ČR. Jestliže tedy např. v Bulharsku nebo Makedonii zůstává lyssa endemická, zatímco Řecko patří mezi rabies free státy, pak pokousání neznámou kočkou v Aténách lze ponechat bez profylaxe, avšak stejné poranění v Soluni by už nebylo možné bagatelizovat. Naopak, jestliže např. víme, že ve Španělsku se lyssa vyskytuje jen v Pyrenejích, nebude se očkovat turista, kterého v Barceloně pokousal pes. Jsou-li k dispozici podrobnější údaje, řídíme se podle nich.

Doporučuje se akceptovat statut rabies free u těch zemí, které nesousedí s oblastmi, v nichž byla lyssa hlášena. Pokud rabies free země sousedí se státem, kde se lyssa vyskytuje, doporučujeme území do 100 km od společné státní hranice považovat za nejisté. Při kousnutí netopýrem se doporučuje podat profylaxi vždy, tj. i když k němu došlo v rabies free státě.

**Mapa č. 1: Celosvětový výskyt vztekliny v roce 2005**

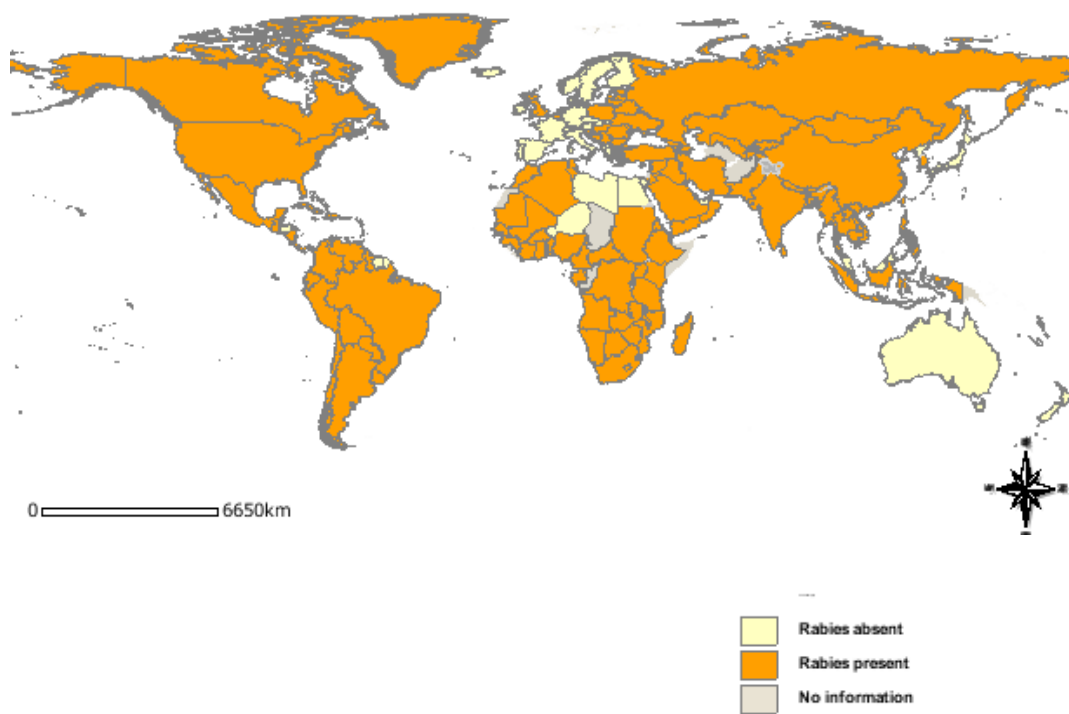


**Mapa č. 2: Celosvětový výskyt vztekliny v roce 2006**

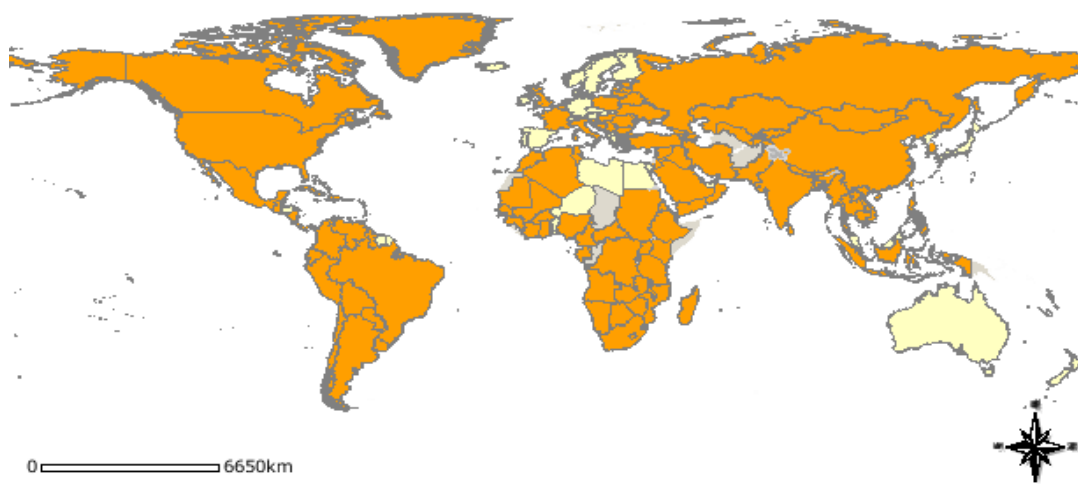




**Mapa č. 3: Celosvětový výskyt vztekliny v roce 2007**

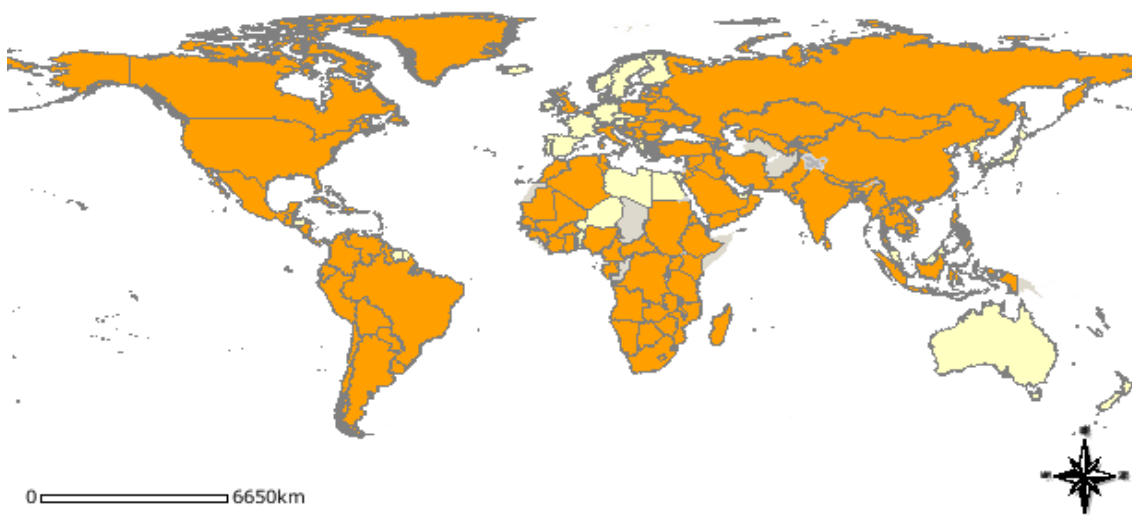


**Mapa č. 4: Celosvětový výskyt vztekliny v roce 2008**

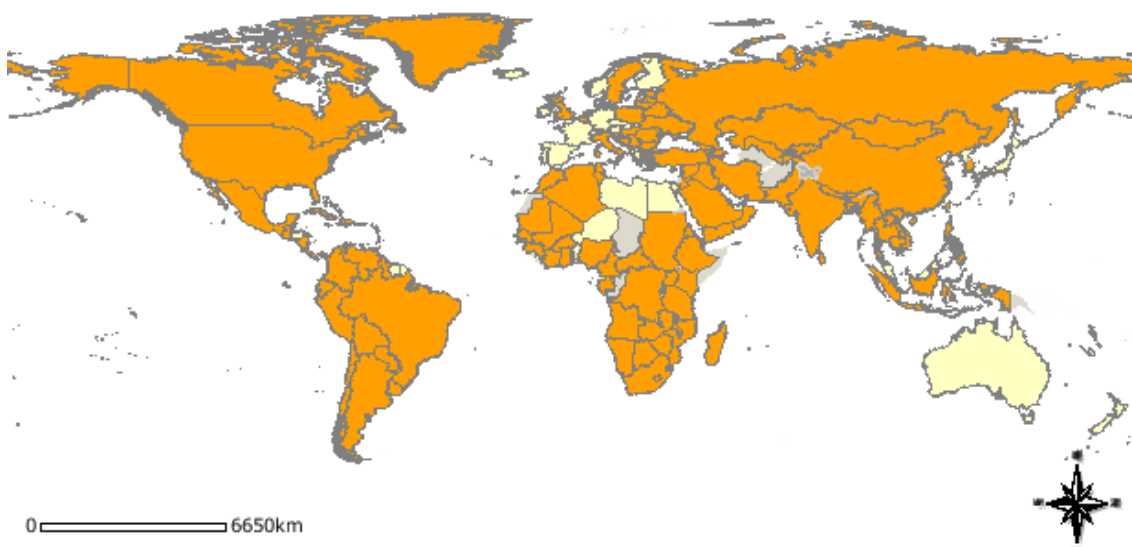


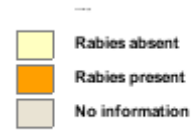


**Mapa č. 5: Celosvětový výskyt vztekliny v roce 2009**



**Mapa č. 6: Celosvětový výskyt v roce 2010**





## 13. Boj s nákazou v ČR

Snahy o potlačení či likvidaci zdrojů vztekliny sahají hluboko do historie. Většinou bylo úsilí zaměřeno na likvidaci klinicky nemocných a podezřelých zvířat, popř. na preventivní redukci hlavních vektorových druhů, později pak i na jejich preventivní očkování. Masivním rozšířením vztekliny lišek vyvstal velmi obtížný úkol - tlumení vztekliny ve volné přírodě. Většina používaných metod směřujících k potlačení nákazy se tedy zaměřovala na lišku obecnou.

Kontrolní opatření uplatňovaná u nás v šedesátých letech v souladu s trendy v okolních zemích směřovala ke snižování početních stavů lišek. Vycházelo se ze zjištění, že snížení počtu lišek na hustotu 1 liška na 500 ha může vést k přerušení kontinuálního šíření vztekliny. Za tímto účelem bylo zahájeno v roce 1969 vyplácení stokorunové prémie za každou lišku odevzdanou veterinární službě. Celá akce měla zvýšit zájem o lov a zajistit materiál k laboratornímu vyšetřování pro odhalování nových ohnisek a k upřesnění topografie a dynamiky nákazy. V roce 1979 se postupně přecházelo na plynování nor pomocí preparátů uvolňujících fosforovodík. Přes veškerou snahu nebyly výsledky uspokojivé. Trávení liščat plynem nebylo v souladu s etikou ani s mysliveckou tradicí a mělo jen lokální a dočasný vliv na potlačení vztekliny. Redukce početních stavů lišek dosahovaná na malých teritoriích přispívala naopak ke zvýšení migrace při opětovém osídlování a znovu zavlečení nákazy.

Dočasné povolené kladení strychninových návnad se také minulo účinkem. Navíc bylo neselektivní a ohrožovalo i jiné volně žijící druhy včetně člověka. V zahraničí byl zkoušen odchyt lišek s následným očkováním a vypouštěním, prováděny experimenty s hormonální a chemickou sterilizací, atd. Žádným z postupů se však nedosáhlo výrazného a trvalého útlumu liščí vztekliny.

## 13.1. Orální vakcinace

Výrazný posun v tlumení vztekliny volně žijících zvířat přinesla orální imunizace lišek. Tato originální metoda zavedená na prahu osmdesátých let ve Švýcarsku a v Německu se později rozšířila i do dalších zemí západní a střední Evropy. Princip spočívá v podání očkovací látky ukryté v plastické ampulce uvnitř vhodné návnady. Při konzumaci návnady a prokousnutí plastického obalu přichází živý očkovací virus do styku se sliznicí dutiny tlamy a hltanu a navodí stav imunity.

Očkovací návnady se vykládají 2x ročně (jaro - podzim) v množství 16 - 20 dávek na km<sup>2</sup>. Kladení návnad provádějí buď myslivci manuálně, nebo se k jejich distribuci používají letadla a vrtulníky. U nás se používá tuzemská očkovací látka. Návnadová hmota je složena z rybí moučky a tukových substancí. Navíc obsahuje biomarker (tetracyklin), který se po požití ukládá dlouhodobě v kostech, a tím lze určit procento lišek, které návnadu konzumovalo.

Projekt orální vakcinace lišek proti vzteklině byl v ČR zahájen v roce 1989 v okresech Klatovy, Domažlice a Tachov ve spolupráci s německou stranou. V průběhu dalších kampaní bylo vakcinované území postupně rozšiřováno. V roce 1993 bylo ošetřeno celé území ČR s výjimkou okresů již nákazy prostých. V dalších letech byla strategie orální vakcinace založena na dvou hlavních zásadách:

- důsledné ošetření okresů zamořených vzteklinou
- provádění vakcinace nejméně ještě dva roky po výskytu posledního ohniska

V posledních letech se u nás více používala letecká distribuce. Letadla využívaly GPS systém pro určení směru letu a letových drah. Počet shazovaných dávek na km<sup>2</sup> bylo 20 - 30, neboť se počítalo, že část vakcín se může poškodit při dopadu na skály, stromy, apod. Při tom se vynechávaly vodní plochy, města, silnice a osady. Letecký shoz byl sice dražší, ale mnohem účinnější, ošetřily se tak místa těžko přístupná a vylučovaly se případné chyby způsobené lidským

faktorem. Ručně se pak kladly vakcíny jenom doplňkově v okolí měst a sídlišť, v různých parcích a na nehonebních pozemcích.

Jako další doplňková metoda mohla být použita kladení vakcinačních návnad k norám v období těsně před tím, než mláďata opustí noru. Tím, že již sami konzumují potravu, je lze předložením vakcíny úspěšně imunizovat. Metoda však vyžaduje znalost honitby, lokalizace nor a přesné načasování, aby přinesla požadovaný efekt.

### **13.1.1. Poslední vakcinace lišek v ČR**

Rok 2009 byl posledním, kdy se organizovala plošná vakcinace lišek proti vzteklině. I když poslední případ vztekliny byl v roce 2002, plošná vakcinace nadále probíhala, protože nákazová situace v okolních státech stále nebyla příznivá. Tento stav se změnil, nákazou prosté se stalo i Německo a obdobná situace nastává i v dalším bezprostředním okolí naší republiky, proto se také rok 2009 stal posledním vakcinačním rokem lišek.

Nutno podotknout, že očkování proti vzteklině je stále povinné pro všechny psy. Pro kočky a fretky je povinné pouze tehdy, pokud s nimi majitelé cestují po zemích EU, případně do jiných zemí.

## **13.2. Vývoj nákazové situace**

Od zavedení orální vakcinace v roce 1989 měl výskyt vztekliny v ČR výrazně sestupnou tendenci. Již v roce 1995 poklesl celkový počet pozitivních nálezů o 88 % ve srovnání s výchozím rokem. V roce 1996 byl registrován mírný nárůst o 59 případů oproti předchozímu roku a na stejné úrovni zůstala nákaza i v roce následujícím. V roce 1998 byl naopak zaznamenán nejnižší výskyt za posledních třicet let, pouze 85 případů. Navzdory pokračujícím vakcinačním kampaním přinesl rok 1999 opětové zvýšení celkového počtu případů.

Poslední výskyt byl zaznamenán v dubnu roku 2002 u lišky v okrese Trutnov. Jelikož následující dva roky u nás nebyla vztekлина diagnostikována, tak ČR splnila kritéria pro přiznání statutu vztekliny prostého státu.

V květnu 2005 byla na okrese Vyškov diagnostikována vzteklina u netopýra. Vzteklna netopýrů je považována za specifickou variantu nákazy a jejím výskytem není dotčen statut vztekliny prostého státu dle kritérií OIE.

Tento negativní stav je však třeba podkládat řádným a pravidelným monitoringem, přičemž jako nejdůležitější je kontrolovat situaci pohraničních regionů se zahraničními oblastmi, kde se vzteklina vyskytuje.

Z monitoringu vyplývá, že vzteklina byla u nás vázána téměř výhradně na volnou přírodu s hlavním vektorem - liškou. U domácích zvířat je výskyt sporadický. Nesporně k tomu přispělo plošné a opakované očkování psů na celém území státu. Tato povinnost majitelů psů je zakotvena do veterinárního zákona a její dodržování může být postihováno. Pravidelné očkování loveckých psů by mělo být samozřejmostí, neboť mají v přírodě ke zdrojům nákazy nejbližší a jsou tak nejvíce ohroženi.

## 14. Pohled do budoucnosti

Završení celoevropského programu, tj. úplná likvidace nákazy na kontinentu si vyžádá ještě značné úsilí a nemalé náklady, ale výsledky dosažené orální vakcinací ve státech, které byly vyhlášeny jako státy vztekliny prosté (jako je Švýcarsko, Itálie, Německo, Francie, Rakousko, ale i Česká Republika) ukazují, že se jedná o správnou cestu.

Je třeba zdůraznit, že nedílnou součástí protinákazových opatření bude vždy regulace liščí populace lovem, obzvláště v ozdravených oblastech, kde se stavy lišek neúměrně zvyšují. Zde bude úloha myslivců i v budoucnu nezastupitelná.

Největším problémem celosvětové kontroly vztekliny je rozsáhlá epizootie vztekliny psů v Asii a Africe. Kontrole brání nepochopení odlišné ekologie této infekce. Dnešní iniciativy WHO v Asii mohou poskytnout údaje potřebné k okamžitému zavedení potenciálně velmi účinných metod kontroly vztekliny psů a také k zajištění bezpečnější a vhodnější profylaxe vztekliny u lidí.

Evropa usiluje o prohloubení surveillance, která by poskytla podrobnější obraz infekce EBLV. Stanovení velikosti nebezpečí při expozici člověka vyžaduje hlubší znalosti o nakažlivosti netopýrů, u nichž se neprokáže vylučování viru, ale mají RNA lyssavirů.

Dnešní rychlý pokrok objasňování transportu lyssavirů neurony a jejich vlivu na synapse může ukázat jakým způsobem se šíří do mozku a v něm. Další poznatky o působení lyssavirů na expresi genů buněk hostitele mohou nepomoci k odstranění záhad patogeneze vztekliny na molekulární úrovni. Každá inovace metod prevence a účinné terapie závisí na výsledcích těchto výzkumů. Zatím by měly být mnohem častěji využívány v rozvojových zemích vysoce imunogenní ekonomické postupy intradermální aplikace vyráběné rabické vakcíny pro lidi, připravované na tkáňových kulturách, a nahradit tak vakcíny vyráběné z nervových tkání. Současně vyvíjené nové preparáty s obsahem monoklonálních protilátek proti lyssavirům jsou reakcí na celosvětový nedostatek RIG.

Lyssaviry jsou původci nesprávně diagnostikovaných případů nemoci, jsou však možnosti jak tento stav změnit, je jen třeba jich využít.



## 15. Diskuse

Ze skutečností uvedených v textu se nabízí otázka, zda je nutno se skutečně vztekliny obávat, když patříme mezi rabies free země? Odpověď není v žádném případě jednoznačná. Jak bylo zmíněno, ve vyspělých zemích je riziko onemocnění opravdu minimální, ale nelze jej nikdy stoprocentně vyloučit. Zejména lidé žijící blízko hranic se státy, ve kterých byl výskyt zaznamenán, by měli být ostražiti. Ostražitost je na místě také u cestovatelů, kteří vyjíždí do oblastí endemického výskytu. Doporučuje se zjistit si epizootickou situaci v zemi a této skutečnosti se přizpůsobit, ať už preventivním očkováním, nebo svým chováním.

Před každým podezřele chovajícím se zvířetem musíme být na pozoru a pokud možno se k nim nepřibližovat, mluvíme hlavně o divoce žijících zvířatech, která jsou najednou krotká a nebojí se lidí, nebo naopak o domestikovaných zvířatech, která začínají být agresivní a útočivá.

Další otázka, která nás může napadnout je, jak moc je důležité očkování zvířat? Očkování je v současné době nezbytností. O účinnosti očkování jsme se mohli přesvědčit v průběhu posledních dvaceti let (resp. od r. 1989 – 2009), kdy probíhala v ČR celoplošná orální vakcinace lišek. V těchto letech došlo k rapidnímu poklesu výskytu vztekliny u zvířat, jak domácích, tak divoce žijících. Stejný úspěch lze sledovat i u klesajícího trendu výskytu vztekliny u psů a koček po zavedení jejich očkování.

Jaká je situace v ČR? V současné době je vzteklin v ČR eradikována a ČR patří mezi rabies free země, poslední případ vztekliny u zvířete byl zaznamenán v roce 2002, a to u tří lišek. V roce 2005 se objevila ještě u netopýra, kterého našly děti na Vyškovku, ale tato skutečnost neměla žádný vliv na odstoupení od statutu rabies free země. Onemocnění u člověka bylo v ČR naposledy diagnostikováno v roce 1989. Při poranění z nákazy podezřelým zvířetem se provádí postexpoziciční očkování, díky kterému se daří předcházet vzniku klinických příznaků, a tím k úmrtí poraněného, protože při objevení se klinických příznaků téměř neexistuje reálná možnost zabránit fatálnímu konci.

Další otázka, která nás může napadnout je, proč v roce 2009 proběhlo poslední plošné očkování lišek proti vzteklině, když je toto onemocnění tak nebezpečné? Odpověď nalezneme v epizootické situaci, a to nejenom v České republice, ale také v okolních státech, které by mohly pro ČR představovat potenciální nebezpečí. ČR byla prohlášena za rabies free zemi, stejně jako Německo a Rakousko. Situace na Slovensku je následující; poslední případ se objevil v roce 2007, v roce 2009 byla podána žádost o zařazení Slovenské republiky mezi země rabies free a momentálně probíhá dvouleté pozorovací období. Situace u našich posledních sousedů, v Polsku, je z těchto států „nejhorší“, stále se zde objevují ojedinělé případy výskytu, ale také došlo k výraznému poklesu a riziko zavlečení infekce do naší republiky je minimální. Na základě těchto důvodů, tzn. minimálního rizika výskytu nákazy, a samozřejmě také z důvodů ekonomických, se odborníci rozhodli o pozastavení orální vakcinace. Zda je toto rozhodnutí na místě ukáže situace v následujících letech.

Který faktor se nejvíce podílí na rozšiřování vztekliny? Významné riziko představuje transport zvířat ze zemí s výskytem vztekliny do ostatních států pomocí mezinárodní dopravy. Proto je důležité a nezbytné dodržovat podmínky jednotlivých států při dovozu a vývozu zvířat. Tady se nabízí choulostivá otázka ilegálního dovozu, či vývozu. Přenos vztekliny tímto způsobem se pohybuje spíše ve sféře teoretické, ale ne zcela vyloučené. Na druhé straně stojí volný pohyb divokých zvířat v rámci jejich teritoriálního území, tudíž je vhodné při rozhodování o preventivních krocích ve státu sledovat i situaci v okolních zemích, zejména v okolí hranic jednotlivých států.

Kde je riziko nákazy vzteklinou největší? Samozřejmě je to v rozvojových zemích Asie a Afriky, zde se vyskytuje až několik desítek tisíc případů úmrtí lidí za rok. Nutno podotknout, že toto číslo nemusí být konečné, protože hlášení v těchto zemích není zdaleka tak dokonalé jak je tomu v zemích vyspělých, ba právě naopak. Dalším důvodem je fakt, že v těchto oblastech lidé se zvířaty žijí v daleko užším kontaktu, a tudíž riziko přenosu nákazy je mnohem větší. Nepotvrdilo se, že by se nákaza mohla přenášet i po pozření nakaženého zvířete, ale při tak blízkém kontaktu je větší možnost poranění. V těchto zemích je lékařská péče obtížně dostupná, a když se podaří poraněného dopravit k lékaři,

nejdou prostředky pro adekvátní terapii a postižený zmrá. Nejvíce poraněných je zaznamenáno především ve věkové skupině dětí a mladistvých.

Která zvířata jsou z hlediska přenosu nákazy nejnebezpečnější? Každé zvíře, které je nakaženo představuje obrovské nebezpečí. Nevyzpytatelní jsou především netopýři, protože tato zvířata lze jenom velmi obtížně monitorovat, tudíž není ani představa, jaké je zastoupení vztekliny v této populaci. Netopýři útočí zejména v noci a způsobují pouze nepatrná poranění, která mohou pouhému oku uniknout, takže pacient ani nemusí vědět, že byl pokousán a nevyhledá zdravotnickou pomoc. Většinou se pacient dostaví, až se objevují první klinické příznaky. V této fázi je již na veškerou lékařskou pomoc pozdě a velmi pravděpodobně dojde k nejhoršímu. Byl sice zaznamenán případ údravy již po objevení se prvních příznaků, ale tento případ je ojedinělý a bez předchozího preventivního očkování dochází k úmrtí.

Tímto jsem se snažila odpovědět na základní otázky, které mě napadají v souvislosti se vzteklinou.

## 16. Závěr

Ve své práci jsem se snažila shrnout poznatky, které jsou doposud dostupné o vzteklině, utříbit možnosti prevence a profylaxe, nastínit problematiku vztekliny jak v České republice, tak ve světě.

Vzteklina je závažné onemocnění, které zejména pro zvířata, ať domácí nebo divoká, vždy znamená fatální konec. Pro člověka nemusí toto onemocnění skončit tak tragicky, pokud nepodcení prevenci a je včas zahájena profylaktická léčba v případě expozice. Pokud ovšem dojde k objevení se klinických příznaků onemocnění, šance na úplnou úzdravu rapidně klesají i u člověka.

Vzteklinu způsobuje virus z rodu Lyssavirus postihující centrální nervový systém, což vede k nevratným změnám v organismu, které jsou neslučitelné se životem.

I když se jedná o jedno z nejdéle známých onemocnění, v současné době není lék, který by dokázal vyléčit klinickou formu nemoci. Vzhledem k této skutečnosti se u zvířat ani neprovádí pokusy o terapii. U lidí bylo provedeno několik pokusů o léčbu klinických příznaků, ale až na jednu výjimku, nebyly tyto pokusy účinné.

Inkubační doba je velmi rozmanitá, může trvat několik dní až, v extrémních případech několik let, průměrně však 7 - 90 dní.

Vzhledem k nemožnosti léčby je jedinou možností jak zabránit fatálnímu konci důsledně prováděná prevence a profylaxe. Ve vyspělých státech je prevence i profylaxe na tak dobré úrovni, že se zde podařilo nákazu zcela eliminovat a tyto země se staly nákazy prosté, mezi tyto země se od roku 2004 řadí i Česká republika. Na druhé straně stojí rozvojové země, kde vzteklina stále patří mezi deset nejčastějších příčin úmrtí.

Ročně umírá na vzteklinu průměrně až 50 000 lidí, a to zejména v rozvojových oblastech Asie a Afriky. Toto číslo však není konečné, a to z důvodů vysoké podhlášenosti z těchto oblastí.

Díky neustále se zdokonalující medicíně je v současné době k dispozici řada očkovacích látek, jak pro zvířata, tak lidi, které poskytnou dostatečnou ochranu před vznikem onemocnění. Důležité je, zejména pro majitele domácích

mazlíčků, nepodceňovat pravidelné očkování. V současné době již neplatí povinnost očkovat zvířata každý rok, ale dodržovat intervaly stanovené výrobcí vakcín.

Právě díky úspěšné prevenci a profylaxi má výskyt vztekliny klesající charakter a rozšiřuje se seznam rabies free zemí, ale ani zdaleka nemůžeme mluvit o úplné eradikaci, která je vzhledem k rozličnému spektru rezervoáru v nedohlednu. Mezi rezervoárová zvířata patří např. pes, kočka, vlk, mýval, liška, netopýr, ... Právě netopýři znesnadňují eliminaci nákazy, protože jsou obtížně monitorovatelní, a tudíž není přesně známa jejich promořenost, možnosti prevence vztekliny nejsou u netopýrů reálné.

Situace v České republice je již několik let velmi příznivá, obdobná situace je také u našich sousedů, a to v Německu a Rakousku. Na Slovensku se vztekлина objevila naposledy v roce 2007, v roce 2009 Slovensko požádalo o zařazení mezi rabies free země a v současné době jim běží dvou leté pozorovací období. U našich posledních sousedů, v Polsku, je situace „nejhorší“, protože jsou stále zjišťovány ojedinělé případy výskytu. Na základě této příznivé epidemiologické situace u nás a našich sousedů, v roce 2009 proběhla poslední orální vakcinace lišek.

Vztekлина je sice onemocnění, které nezabírá první příčky v pozornosti odborné veřejnosti, ani veřejnosti laické, ale patří mezi deset nejčastějších příčin úmrtí v rozvojových zemích. Vzhledem k dnešnímu trendu cestování do exotických zemí je nutno na tuto nákazu myslet ještě dříve než je člověk vůbec riziku vystaven. Na tuto nákazu by měli pomýšlet zejména cestovatelé, kteří vyrazí do zemí výskytu. Vždy je nutno před samotnou cestou si zjistit epidemiologickou situaci v dané zemi a této skutečnosti přizpůsobit i včasnou prevenci.

Na vzteklinu myslí i legislativa jednotlivých států, která udává podmínky při vývozu či dovozu zvířat. Tyto podmínky je nutno důsledně dodržovat, aby se tak zabránilo transportu vztekliny do dalších zemí.

Závěrem lze konstatovat, že vztekлина je velmi závažné onemocnění, které by se nemělo podceňovat, i když momentální epidemiologická situace je příznivá. Pořád existují, a existovat budou, rezervoáry, které jsou zdrojem této infekce.

## 17. Resumé

Tématem mé bakalářské práce je vzteklna a zhodnocení jejího rizika pro lidskou populaci. Známa fakta lze shrnout v několika větách: Vzteklinu způsobuje neurotropní virus z čeledi Rhabdoviridae. Toto onemocnění postihuje všechny teplotokrevné živočichy – divoká zvířata, domácí zvířata, a lidi, Cílem rabického viru je mozek a prodloužená mícha, způsobuje akutní encefalomyelitidu. Rabický virus infikuje tělo obvykle po pokousání nakaženým zvířetem. Virus je přítomen ve slinách. Nákaza končí téměř vždy smrtí. Pouze protektivní imunita zabrání smrtelnému konci. Terapie neexistuje, ale vzteklna je onemocnění, proti němž lze očkovat. Je možná aktivní a pasivní imunizace.

Nákaza se nachází na všech kontinentech, kromě Antarktidy. V určitých oblastech světa zůstává endemická (Afrika, Asie, Jižní a Střední Amerika). Zde je velké riziko nakažení. Česká republika je vztekliny prostá. Vzteklna každý rok zabíjí více než 50 000 lidí a miliony zvířat na celém světě.

## Summary

Rabies and definition of the risk for human population is topic my of diploma work. Wellknown facts we can summarize in few sentences: Rabies is caused by neurotropic viruses of the family Rhabdoviridae. Rabies is a disease that affects all warm-blooded hosts – including wild animals, domestic animals, and humans. The target of rabies virus is the brain and spinal cord and causes acute encephalomyelitis. The rabies virus infects the body usually through a bite from a rabid animal. Virus is present in saliva. The outcome is almost always fatal. Only protective immunity prevents a lethal outcome. Treatment doesn't exist, but rabies is a vaccine-preventable disease. Active and passive immunisation is possible.

Infection is found on all continents except Antarctica. In certain areas of the world rabies remains endemic (Africa, Asia, Central and South America), and there is a high risk of a infection. Czech republic is a rabies-free. Each year, it kills more than 50 000 people and millions of animals around the world.

## 18. Seznam použité literatury

1. Göpfertová, D., Janovská, D., Šejda J. Mikrobiologie, imunologie, epidemiologie. Vydavatelství TRITON, Vykáňská 5, 100 00 Praha 10, 1997. 114 s. ISBN 80-85875-48-9.
2. MUDr. Zusková, D. a kolektiv. Principy boje s přenosnými nemocemi I. vydalo ministerstvo zdravotnictví v AVICENU, zdravotnické nakladatelství, n. p., Praha 1, Malostranské náměstí 28, jako 4 094. publikaci, 1991. 262 s. ISBN 80-85047-02-0.
3. Havlík, J. et al. Infekční nemoci. Vydavatelství Galén, 150 00 Praha 5, Na Bělidle 34, 2002. 186 s. ISBN 80-7262-173-4.
4. Klaban, V. Ilustrovaný mikrobiologický slovník. Vyd. Galén, Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, 2005. 654 s. ISBN 80-7262-341-9.
5. Göpfertová, D., Pazdiora, P., Dáňová, J. Epidemiologie (obecná a speciální epidemiologie infekčních nemocí). Universita Karlova v Praze – Nakladatelství Karolinum, Praha 1, Ovocný trh 3-5, 2006. 299 s. ISBN 80-246-1232-1.
6. Petráš, M., Domorázková, E., Petrydesová, A. Manuál Očkování 2. vydalo TANGO s. r. o., Otakarova 3, 140 00 Praha 4, 1998. 297 s.
7. Kredba, V., Ondráček, J., Procházka J. Infekční nemoci. Vydalo Státní zdravotnické nakladatelství n. o., Praha 1, Malostranské nám. 28, 1965. 287 s.
8. Svoboda, M., Pospíšil, Z., a kol. Infekční nemoci psa a kočky. Vydala Česká asociace veterinárních lékařů malých zvířat, Brno 1996. 504 s.
9. Schettler, G., Usadel, K.-H., Deppermann, D., Friedmann, B. et al. Repetitorium praktického lékaře. Vydavatelství Galén, Praha 1995, jedenácté, přepracované vydání, první české vydání. 1172 s. ISBN 80-85824-18-3.
10. Provazník, K., et al. Manuál prevence v lékařské praxi I. – V. díl, souborné vydání. Nakladatelství Fortuna, 1998. 622 s. ISBN 80-7071-080-2.
11. Šerý, V., et al. Epidemiologie. Státní zdravotnické nakladatelství, 1967. 431 s. ISBN 80-040-67.
12. Šindelář, R. et al. Česká republika, vzteklin a „rabies free“ status. Vojenské zdravotnické listy. Ročník LXXVI, 2007, č. 6 [2007-12]. Dostupné z [http://www.pmfhk.cz/VZL/VZL6\\_07.pdf](http://www.pmfhk.cz/VZL/VZL6_07.pdf).

13. Hanzal, V., et al. Vzteklna lišek a její tlumení v ČR. Svět myslivosti. Ročník 1, 2000 [2000-06]. ISSN 1212-8430. Dostupné z [http://www.silvarium.com/svetmyslivosti/2000/06/clanek5\\_praxe.html](http://www.silvarium.com/svetmyslivosti/2000/06/clanek5_praxe.html).
14. Jakubů, V., Doležalová, M., Petráš, P. Pacientka přežila klinickou formu vztekliny. Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie. Ročník 14, 2/2005. ISSN 1211-7358. Dostupné z <http://www.szu.cz/publikace/zpravy-centra-epidemiologie-a-mikrobiologie/cislo-2-unor-2005>.
15. Beneš, J., Kämpel, P., Matouch, O. Profylaxe lyssy: Konsensus představitelů infekčních pracovišť v ČR a NRL pro vzteklinu. Publikován v časopise Klinická mikrobiologie a infekční lékařství 2003; 9 (4): 186 – 196. Dostupný na <http://www.infekce.cz/Standardy/lyssa2003.pdf>.
16. Matouch, O. Přenos vztekliny transplantací orgánů. Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie. Ročník 13, 7/2004. ISSN 1211 – 7358.

## Webové stránky

1. Centers of Disease Control and Prevention. Rabies. 22. 3. 2010 [cit. 2010-03-22]. Dostupné z <http://www.cdc.gov>.
2. World Health Organization. Rabnet. WHO 2010. Dostupné z <http://www.who.int>.
3. Státní veterinární správa ČR. Vzteklna v ČR. 7. 8. 2008 [2008-08-07]. Dostupné z <http://www.svs-cr.cz>.
4. Očkování, Internetové Informační Centrum. Očkování proti vzteklině. 8. 1. 2009 [2009-01-08]. Dostupné na <http://www.vakciny.net>.
5. Wikipedie, otevřená encyklopedie. Vzteklna. 19.4.2010 [2010-4-19]. Dostupné z <http://www.wikipedia.org>.
6. Portál veřejné správy České republiky. Vztekliny v ČR již není. 2003 – 2010. Dostupné z <http://www.portal.gov.cz>
7. Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě. Odborné publikace. 5. 5. 2010. Dostupné na <http://www.zuova.cz>.