

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

**Analýza spotřeby a spontánního hlášení
nežádoucích účinků vakcín proti chřipce**

Diplomová práce

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Hradec Králové 2023

Markéta Podskalská

PROHLÁŠENÍ

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

V Hradci Králové

.....

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych tímto poděkovat vedoucí diplomové práce PharmDr. Evě Zimčíkové, za odbornou pomoc při vypracování mé diplomové práce a cenné rady. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat své rodině za podporu při psaní této diplomové práce.

OBSAH

ABSTRAKT

ABSTRACT

1 ÚVOD A CÍLE.....	1
2 TEORETICKÁ ČÁST.....	2
2.1 CHŘIPKA.....	2
2.1.1 CHARAKTERISTIKA.....	2
2.1.2 EPIDEMIOLOGIE CHŘIPKY.....	2
2.1.3 VIRUS CHŘIPKY.....	3
2.1.4 PŘÍZNAKY ONEMOCNĚNÍ.....	6
2.1.5 KOMPLIKACE CHŘIPKY.....	6
2.1.6 RIZIKOVÉ SKUPINY.....	8
2.1.7 DIAGNÓZA.....	10
2.1.8 LÉČBA.....	11
2.1.9 PREVENCE.....	13
2.2 OČKOVÁNÍ PROTI CHŘIPCE.....	14
2.2.1 DOPORUČENÍ ČESKÉ VAKCINOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI.....	14
2.2.2 DOSTUPNÉ OČKOVACÍ LÁTKY.....	15
2.2.3 ÚČINNOST VAKCÍN.....	16
2.2.4 BEZPEČNOST VAKCÍN.....	16
2.2.5 KONTRAINDIKACE.....	17
2.2.6 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY.....	17
2.2.7 INTERAKCE.....	18
2.3 FARMAKOVIGILANCE.....	19
2.4 SPOTŘEBA LÉČIV.....	21
2.4.1 METODIKA VYJADŘOVÁNÍ SPOTŘEB LÉKŮ.....	21

2.4.2 KLASIFIKACE LÉKŮ.....	22
2.4.3 METODIKA ATC/DDD.....	23
3 PRAKTICKÁ ČÁST.....	24
3.1 METODIKA.....	24
3.2 VÝSLEDKY.....	26
3.2.1 ANALÝZA SPONTÁNNÍCH HLÁŠENÍ NÚ VAKCÍN PROTI CHŘIPCE.....	26
3.2.1.1 ZÁKLADNÍ INFORMACE O HLÁŠENÍ NÚ.....	26
3.2.1.2 ZÁKLADNÍ INFORMACE O PACIENTOVI.....	30
3.2.1.3 INFORMACE O REGIONU, VE KTERÉM BYL NÚ HLÁŠEN.....	33
3.2.1.4 ZÁKLADNÍ INFORMACE O HLÁSÍCÍ OSOBE A JEJÍ ODBORNOSTI.....	34
3.2.1.5 INFORMACE O ZPŮSOBU HLÁŠENÍ.....	36
3.2.1.6 INFORMACE O CESTĚ PODÁNÍ.....	38
3.2.1.7 INFORMACE O ZÁVAŽNOSTI NÚ.....	39
3.2.1.8 INFORMACE O VÝSLEDCÍCH PODEZŘENÍ NA NÚ.....	41
3.2.1.9 NEJČASTĚJI SE OBJEVUJÍCÍ NÚ.....	42
3.2.1.10 OČEKÁVATELNOST NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ.....	52
3.2.2 ANALÝZA SPOTŘEBY VAKCÍN PROTI CHŘIPCE.....	61
3.3 DISKUZE.....	63
4 ZÁVĚR.....	69
5 SEZNAM ZKRATEK.....	70
6 SEZNAM GRAFŮ.....	72
7 SEZNAM TABULEK.....	73
8 SEZNAM OBRÁZKŮ.....	74
9 LITERATURA.....	75

ABSTRAKT

Analýza spotřeby a spontánního hlášení nežádoucích účinků vakcín proti chřipce

Autorka: Markéta Podskalská

Vedoucí práce: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Úvod a cíl: Chřipka je nakažlivé onemocnění respiračního systému způsobené chřipkovými viry, které se objevuje každoročně. Nejvhodnější způsob prevence je každoroční očkování vakcínami proti chřipce. Očkování proti chřipce má mnoho pozitiv, ale i přes to se mohou vyskytnout nežádoucí účinky. Cílem této diplomové práce bylo analyzovat a vyhodnotit hlášení nežádoucích účinků vakcín proti chřipce od roku 2004 do roku 2017 a spotřebu vakcín proti chřipce od roku 2004 do roku 2022.

Metodika: Jako zdroj dat byla využita Centrální databáze hlášení nežádoucích účinků Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Hodnocena byla hlášení s ATC kódem J07BB za období 2004–2017. Analyzovány byly informace o pacientovi, hlásící osobě, regionu, ve kterém bylo hlášení podáno, o způsobu hlášení a informace týkající se nežádoucích účinků, jako je počet nežádoucích účinků, závažnost nežádoucích účinků, výsledky nežádoucích účinků a očekávatelnost nežádoucích účinků. Data o spotřebě vakcín proti chřipce byla poskytnuta Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Hodnotila se spotřeba vakcín proti chřipce od roku 2004 do roku 2022. Spotřeba byla hodnocena v počtu balení za jednotlivé roky a v jednotlivých ATC skupinách.

Výsledky: V daném období bylo oznámeno 317 hlášení. Celkem bylo nahlášeno 1194 podezření z nežádoucích účinků. Nejvíce hlášených reakcí patřilo do orgánových tříd „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ (32,6 %), „Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně“ (13,1 %), „Poruchy nervového systému“ (10,5 %), „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“ (7,3 %), „Gastrointestinální poruchy“ (7 %) a „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ (6 %). Z velké části byly hlášeny závažné nežádoucí účinky (71,9 %), které téměř v polovině případů vymizely (48,3 %). Nejvíce hlášení bylo přijato od lékařů (92,2 %), pouze jedno hlášení bylo přijato od lékárníka (0,3 %). V 5 hlášeních byly objeveny nežádoucí účinky, které byly podezřelé z úmrtí pacienta. Při hodnocení očekávatelnosti nežádoucích účinků bylo objeveno 537 neočekávaných nežádoucích účinků.

Závěr: Spontánní hlášení nežádoucích účinků je důležitým zdrojem informací pro sledování bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků. Výsledky nejsou tak obsáhlé, aby bylo možné vyhodnotit bezpečnost a účinnost vakcín proti chřipce. Byly nalezeny opakovaně se vyskytující neočekávané NÚ, které lze považovat jako signály k dalšímu posouzení. Celková spotřeba vakcín proti chřipce od roku 2014 každým rokem rostla, největší spotřeba vakcín proti chřipce byla pozorována v roce 2021. V roce 2022 spotřeba oproti roku 2021 klesla téměř o polovinu.

ABSTRACT

Analysis of vaccine utilization and spontaneous adverse events reports in influenza vaccine

Author: Markéta Podskalská

Supervisor: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

Introduction and goal: Influenza is a contagious disease of the respiratory system. It is caused by influenza viruses and appears in annual outbreaks. The best form of influenza prevention is vaccination against influenza viruses on yearly basis. The vaccination has many benefits, but some side effects may appear as well. Goal of this thesis was to analyse and evaluate reports of side effects of influenza vaccination between years 2004–2017 and to evaluate the use of influenza vaccines from 2004 to 2022.

Methodology: The Central Database of Adverse Events Reporting of the State Institute for Drug Control was used as the data source. Reports with the ATC code J07BB in the period from 2004 to 2017 were evaluated. Information about the patient, reporting person, the region where the notification was filed, the method of reporting and details concerning adverse events were analysed. These details included the number and severity of adverse effects, their predictability and final outcome. Data on influenza vaccine usage were provided by SÚKL. Vaccine usage from 2004 to 2022 was assessed, measured in the number of packages per individual years and within individual ATC groups.

Results: During the given period, 317 events were reported. In total 1194 suspected events were reported. The majority of reported reactions belonged to the following organ systems: “General disorders and application site conditions” (32,6 %), “Musculoskeletal and connective tissue issues” (13,1 %), “Nervous system disorders” (10,5 %), “Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders” (7,3 %), “Gastrointestinal disorders” (7 %) and “Disorders of skin and underlying tissue” (6 %). Huge amount of severe side effects (71,9 %) that were reported, ended up resolving on their own (48,3 %). Most reports were reported by doctors (92,2 %), with only one report by a pharmacologist (0,3 %). In 5 reports, identified adverse effects were suspected to be related to patient’s death. During the assessment of the predictability of side effects, a total number of 537 unexpected adverse effects were identified.

Conclusion: Spontaneous reporting of adverse effects is an important source of information for monitoring the safety and effectiveness of medicinal products. The results are not comprehensive enough to decisively evaluate the safety and effectiveness of influenza vaccines. Unexpected adverse effects that occurred repeatedly were identified and these could be considered as signals for another evaluation. The overall influenza vaccine use has increased every year since 2014, with the highest usage observed in 2021. However, the use in 2022 decreased by nearly half as compared to 2021.

1 ÚVOD A CÍL PRÁCE

Chřipka je nakažlivé respirační onemocnění, které je způsobováno chřipkovými viry. Viry chřipky rozdělujeme na 2 hlavní typy – A a B, které jsou typické pro lidskou populaci, existuje ještě typ C a D. Tyto viry způsobují infekce respiračního systému postihující především nos, hrdlo a plíce. U některých skupin lidí, jako jsou malé děti, starší lidé a lidé se závažným chronickým onemocněním, je vyšší riziko výskytu závažných chřipkových komplikací, mezi které patří zápal plic, myokarditida nebo encefalitida. Chřipka se objevuje každoročně, jedná se o sezónní chřipkovou epidemii, která je celosvětovým problémem veřejného zdraví a příčinou úmrtí lidí po celém světě. Každoročně je chřipkou nakaženo 5–15 % obyvatel. (1, 2)

Nejvhodnější způsob prevence proti sezónní chřipce je každoroční očkování. Očkování proti chřipce je dobrovolné, přičemž těm, kterým je očkování proti chřipce doporučováno, by měli očkování podstoupit. Očkování proti chřipce má mnoho pozitiv, ale i přes to se u vakcín mohou projevit nežádoucí účinky, proto je důležité průběžně sledovat a přehodnocovat bezpečnost a účinnost léčivého přípravku (LP), a s tím související výskyt nežádoucích účinků (NÚ). (2)

Farmakovigilance je vědní obor zabývající se sledováním léčivých přípravků po jejich registraci a uvedení na trh. Hlavní prioritou je mít uvedena na trhu hlavně bezpečná, účinná a kvalitní léčiva. Jednou z mnoha činností farmakovigilance je sledování nežádoucích účinků léčiv i vakcín, kterým se v této práci budeme podrobněji věnovat. (3)

Dalším důležitým tématem, kterým se v této práci budeme zabývat je sledování spotřeby léčiv. Studium spotřeby daného léčivého přípravku nebo očkovací vakcíny slouží k posouzení velikosti expozice léku, která se vztahuje na určitou populační skupinu za určitý časový úsek. Spotřeba vakcín proti chřipce vypovídá o velikosti exponované populace dané vakcíně a odhaduje populaci v riziku výskytu NÚ.

Cílem této diplomové práce bylo analyzovat a vyhodnotit hlášení nežádoucích účinků vakcín proti chřipce od roku 2004 do roku 2017 a spotřebu vakcín proti chřipce od roku 2004 do roku 2022.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 CHŘIPKA

2.1.1 CHARAKTERISTIKA

Sezónní chřipka je celosvětově rozšířené virové onemocnění, vyskytuje se každoročně a postihuje dýchací systém. Chřipka může mít mírnou nekomplikovanou formu anebo těžký průběh, v některých případech vede k hospitalizaci pacienta, nebo až ke smrti pacienta. (4-9)

2.1.2 EPIDEMIOLOGIE CHŘIPKY

Virus chřipky byl poprvé izolován v roce 1933. Během minulého století se epidemie chřipky často objevovala. Pandemie je globální výskyt nového viru chřipky typu A, který je vysoce nakažlivý. Pandemie byly v letech 1918–1919, dále v roce 1957 a 1968. Pandemie v letech 1918–1919 se nazývá španělská chřipka, byla způsobena virem H1N1 s geny ptačího původu. Jednalo se o nejzávažnější pandemii, která si vyžádala přes čtyřicet miliónů úmrtí, odhadem onemocněla 1/3 celé populace. V roce 1957 propukla epidemie nazývaná asijská epidemie, která byla způsobena virem H2N2, na ní zemřeli dva milióny lidí. Poslední hongkongská epidemie chřipky v roce 1968 byla způsobena virem H3N2 a stála život asi jednoho miliónu lidí. V letech 2009–2010 se objevil nový tzv. prasečí/mexický virus chřipky, který měl vysokou míru nakažlivosti a úmrtnosti mladých lidí a těhotných žen. (6, 10-12)

Chřipka je celosvětově rozšířené onemocnění. K přenosu chřipky dochází mezilidským kontaktem z člověka na člověka, a to pomocí kapének, mikroskopických částic slin a hlenu, které obsahují vysoké procento virových částic. Kapénky se uvolňují z infikovaného člověka kašláním, kýčáním, smrkáním či běžným mluvením a dýcháním. Dále se může přenášet dotykem kontaminovaného předmětu nebo rukou. Chřipkový virus je schopný přežít i mimo hostitelskou buňku a udržet se na předmětech i po dobu dvou dnů, jestliže je obalen mukózním hlenem, vydrží až 17 dní, nebezpečná jsou proto držadla ve veřejné dopravě a jiná veřejná místa, zejména ordinace lékařů. Nižší vlhkost a méně slunečního záření zajišťuje delší životaschopnost virů, proto se chřipkové onemocnění vyskytuje především v zimních měsících. Pro zničení viru je potřebná vyšší teplota, nízké pH a dezinfekce. Vhodné je proto časté mytí rukou či užívání dezinfekce, popřípadě nošení respirátorů či roušek. (11, 13-16)

Lidé jsou infekční o jeden den dříve předtím, než se vůbec objeví první příznaky. Infekčnost přetrvává týden od prvních příznaků chřipky, u dětí je infekční doba delší, a

to až dva týdny. Lidé jsou nejvíce nakažliví třetí až čtvrtý den od počátku onemocnění. Doba od vystavení organismu viru po objevení se prvních příznaků je v rozmezí jednoho až čtyř dnů, ale zpravidla se příznaky od vystavení organismu virem objevují již druhý den. (2, 14)

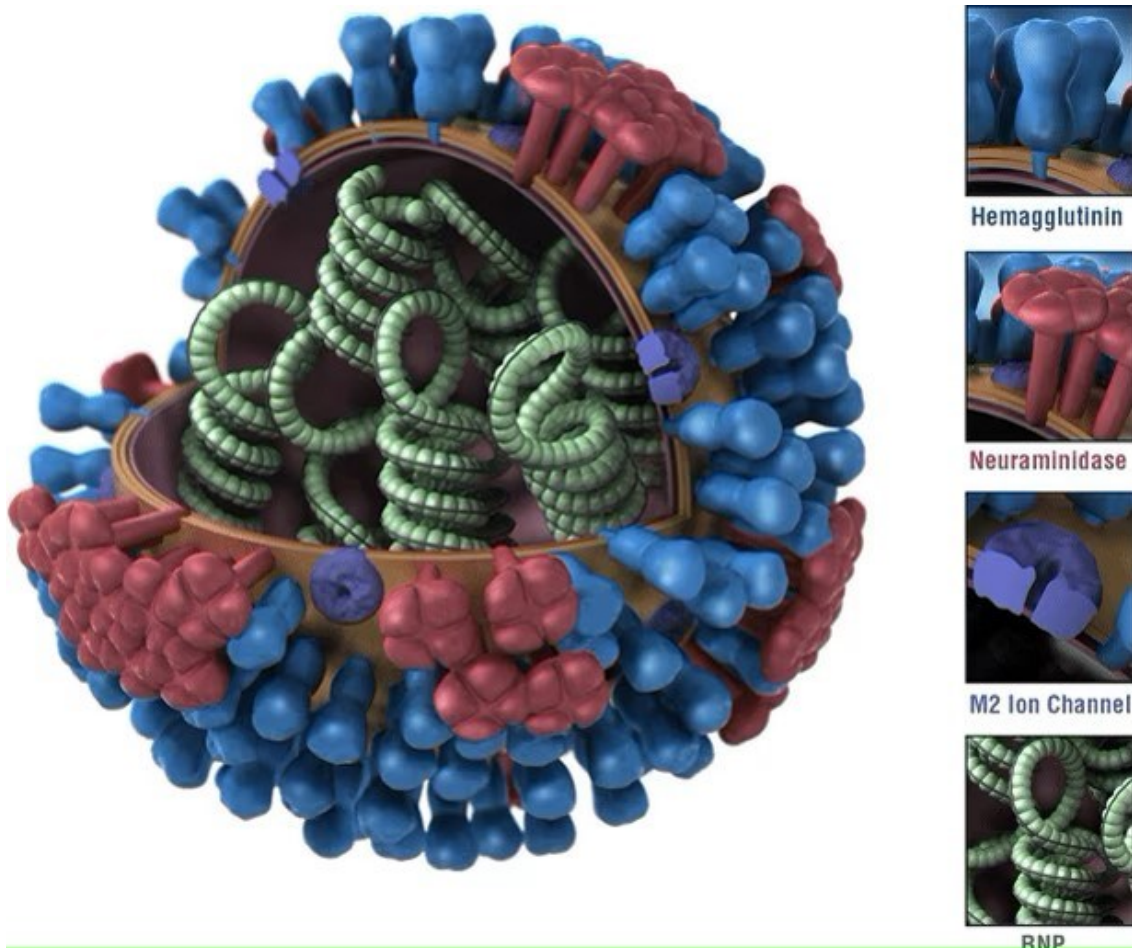
V České republice je výskyt chřipky sezónní a trvá zpravidla v období od ledna do března, to ale neznamená, že se nemůže vyskytnout i v jiných měsících. Chřipka ročně postihne 5–10 % dospělých a 20–30 % dětí. Odhadem se jedná o 3–5 milionů lidí, kteří závažně onemocní chřipkou a 250 000–500 000 lidí, kteří na následky chřipky zemřou, z toho téměř 90 % tvoří osoby starší 65 let. V České republice chřipka každoročně postihuje statisíce až milion lidí, ve skutečnosti je ale počet nemocných vyšší, a to z důvodu, že lékař pacienty s chřipkou buď zapomene nahlásit, nebo nakažení k lékaři vůbec nedorazí a chřipku řeší pomocí samoléčby. Na následky chřipky zemře v České republice každý rok přes 2000 nemocných. Celosvětově je chřipkou každý rok nakaženo 10 % populace a při pandemiích ještě více, a to až 40–50 % populace. Například ve Spojených státech amerických (USA) je každoročně nakaženo chřipkou průměrně 8 % americké populace. (4, 5, 9, 11, 15)

2.1.3 VIRUS CHRÍPKY

Existují 4 typy virů chřipky, které dělíme na typy A, B, C a D. Jedná se o RNA viry z čeledi Orthomyxoviridae. Viry chřipky mají velikost v rozmezí 80–120 nm, jsou buď sférického, nebo vláknitého tvaru. Viry se skládají z jednovláknové ribonukleové kyseliny (RNA), která je uložena v helikoidální kapsidě. Vlákno RNA je rozděleno do 8 genových segmentů, virus typu C se jako jediný skládá pouze ze 7 genových segmentů. Vir má 8 obalů, z toho 6 obalů je tvořeno proteiny vlastního viru, na povrchu je vir obalen dvěma lipidovými membránami. (17-20)

Viry typu A, B, C způsobují onemocnění u lidí. Viry typu A a B jsou příčinou každoroční epidemie, průběh chřipky pak může být závažnější, provázený komplikacemi, které mohou ohrozit život. Virus typu A je schopen nakazit i jiné savce, jako je např. prase, kůň, pes, kočka a další. Je schopen nakazit také ptactvo, infikováno je především vodní ptactvo, proto jsou viry chřipky typu A schopné podněcovat pandemie. Virus chřipky typu B je schopen nakazit jenom lidí, pandemie nevyvolává. Virus chřipky typu C vyvolává onemocnění spíše u dětí, přičemž průběh onemocnění není tak závažný, projevuje se mírnou infekcí dýchacích cest. Virus chřipky typu D nezpůsobuje onemocnění u lidí, ale napadá především dobytek, přenáší se tedy mezi zvířaty. (6, 17, 18, 20)

Viry chřipky A na lipidové membráně obsahují dva glykoproteiny hemagglutinin (H), který je zodpovědný za vstup viru do hostitelské buňky a neuraminidáza (N), díky které se uvolňují viriony do infikované buňky. Ve vnitřní lipidové stěně je obsažen M1 protein, který je důležitý pro sestavování a stabilizaci virionu. V membráně je ukotven M2 protein, jedná se o iontový kanál, který slouží k přenosu nukleokapsidy do cytoplazmy hostitelské buňky. (viz. Obrázek 1) (17, 18, 21)



Obrázek 1: Obrázek viru chřipky A (22)

Dosud bylo objeveno 18 podtypů hemagglutininu H (1–18) a 11 podtypů neuraminidázy N (1–11). Podtypy virů chřipky A nazýváme podle kombinací hemagglutininu H a neuraminidáz N a také čísel. V přírodě se objevilo přes 130 kombinací virů chřipky A, nakažení byli především volně žijící ptáci, dohromady je možné 198 kombinací virů chřipky A. V lidské populaci se v současné době objevují převážně dvě kombinace virů chřipky A, jedná se o podtypy H1N1 a H3N2. (17, 18, 20)

Viry chřipky B rozdělujeme do dvou linií Yamagata a Victoria. Viry chřipky B se mění pomaleji než viry chřipky A. V poslední době se častěji objevují viry chřipky B z linie Victoria. (17)

Viry chřipky se stále mění. Jedná se o proces přeskupení, kdy si viry chřipky vyměňují genové segmenty. Děje se to ve chvíli, kdy hostitele napadly dva chřipkové viry, které si vyměnily genetickou informaci. Změny chřipkových virů se dějí dvěma způsoby, nazývají se Antigenní drift a shift. (6, 17, 18, 20, 23)

Antigenní drift je charakteristický malými změnami či mutacemi v genech chřipkových virů, díky kterým může dojít ke změnám povrchových proteinů viru, to znamená, že dojde ke změně hemagglutininu a neuraminidázy. Hemagglutinin a neuraminidáza jsou antigeny rozpoznávané imunitním systémem, s jejich pomocí dochází k produkci protilátek, což vede k aktivaci imunitního systému a boji organismu proti infekci. Změna nazývaná antigenní drift nastává z důvodu nedokonalé replikace chřipkových virů uvnitř hostitelské buňky. Antigenní drift je zodpovědný za každoroční šíření trochu pozměněných virů chřipky a za vznik sezónních epidemií chřipky. Vakcíny proti chřipce jsou právě zaměřovány na povrchové glykoproteiny (H a N). (17, 19, 20, 23)

Antigenní shift je sice neobvyklý jev narozdíl od antigenního driftu, na druhou stranu se u antigenního shiftu jedná o velkou změnu viru chřipky A, u kterého je typický vznik nového hemagglutininu nebo nové neuraminidázy. Antigenní shift je příznačný pouze pro vir chřipky A, a to z důvodu, že virem chřipky A mohou být nakaženi i jiní živočichové, přičemž nejvíce zasaženo je právě vodní ptactvo. Migrací ptactva se virus chřipky může rozšířit i mezi hospodářská zvířata, a to nejen mezi hospodářské ptactvo, ale například i na prase, které je náchylné jednak k ptačímu viru chřipky, jednak k lidskému viru chřipky. Antigenní shift vzniká v organismu prasete ve chvíli, jestliže je infikován ptačím i lidským virem, touto skutečností dochází ke vzniku úplně nového podtypu chřipky A, který ještě nikdy dřív člověka neinfikoval, právě proto je to velmi nebezpečné, jelikož člověku chybí imunitní obrana organismu na nově vzniklý typ viru. Antigenní shift v neposlední řadě může způsobit pandemii. (17, 19, 20, 23)

2.1.4 PŘÍZNAKY ONEMOCNĚNÍ

Chřipkové onemocnění způsobuje infekci respiračního systému. Inkubační doba chřipky je 1–4 dny. Chřipka se projevuje náhle, na počátku se vyskytne vysoká horečka 38–40 °C, která je často doprovázená třesavkou a zimnicí. U chřipky se často vyskytuje bolest hlavy, svalů a kloubů, zad, nohou a očí. Charakteristická je také celková únava a schvácenost. Po jednom až dvou dnech se objevuje suchý, dráždivý kašel, bolest v krku a rýma. Později se suchý dráždivý kašel přemění na kašel produktivní. Může se objevit nevolnost, nechutenství, zvracení či průjem, to se častěji vyskytuje u dětí. Onemocnění u lehčích forem trvá týden až 10 dní, kašel, rýma a únava může přetrvávat až měsíc, dochází ale k úplnému uzdravení. (2, 7-9, 24-27)

Průběh onemocnění chřipkou probíhá u jednotlivých pacientů odlišně, je individuální, záleží na věku pacienta, jeho přidružených onemocnění a typu viru chřipky. Vir typu A způsobuje nejhorší průběh onemocnění, vir typu B způsobuje zpravidla lehčí průběh nemoci a vir typu C se u dospělých nevyskytuje tak často, jako u dětí, navíc vyvolává rýmu a bolesti v krku. U pacientů s chřipkou se nemusí vyskytovat všechny příznaky, které jsou výše vypsány, o onemocnění totiž může být i asymptomatické, to znamená bez příznaků. (8, 25, 26)

2.1.5 KOMPLIKACE CHŘIPKY

U onemocnění chřipkou mohou nastat vlivem agresivity viru či oslabením imunity komplikace. Mezi ně řadíme zánět vedlejších dutin, akutní zánět hrtanu, zánět středního ucha, což je komplikace, která se objevuje častěji u dětí, zánět svalů nejčastěji stehna a život ohrožující zápal plic, myokarditida, či encefalitida. (7-9, 24, 25, 28)

Chřipkový zápal plic je jedna z nejčastějších a nejnebezpečnějších komplikací chřipky. Primární zápal plic je způsobený chřipkovými viry, objevuje se krátce po začátku nemoci, během prvního až druhého dne, vede k rychlému zhoršení stavu pacienta. Projevuje se cyanózou, zhoršeným kašlem, dušností a může vyústit do respirační nedostatečnosti a následné plicní ventilaci pacienta. U těchto pacientů je vysoká úmrtnost a to až 50 %. Proto je důležité zápal plic nepodcenit. (7, 9, 28, 29)

V některých případech se společně s viry chřipky do organismu dostávají některé bakterie, například *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, nebo *Haemophilus pneumoniae*, nebo je organismus vlivem oslabení chřipkou více náchylný k bakteriální infekci, a to může vést ke vzniku bakteriálního zápalu plic, nebo jiných komplikací. (29)

V případě smíšené virové a bakteriální infekce, která vyústila do zápalu plic dochází k přechodnému zlepšení stavu, který trvá dva až tři dny. Po krátkém zlepšení se vrací horečka, kašel následovaný vykašláváním hnisavých, nebo krvavých hlenů. U velké části pacientů se zápalom plic je nutná hospitalizace. (29)

Akutní zánět hrtanu se projevuje dráždivým kašlem, ztrátou hlasu, sípáním a dušností, z důvodu zduření hlasivek a okolních tkání. Zánět se může rozšířit až na průdušky, v takovém případě se může vyskytnout horečka. (28)

Zánět svalů se objevuje během jednoho týdne od začátku chřipky. Charakteristická je únava, svalová slabost a intenzivní bolest svalů, nejčastěji jsou postiženy stehenní svaly. U zánětu svalu je nutná hospitalizace, léčba a sledování stavu, důležitý je klid na lůžku. (28)

Zánět srdečního svalu je závažný stav, který se může rozvinout náhle nebo postupně a vyžaduje hospitalizaci. Typickými projevy jsou bušení srdce, slabost, únava, nevolnost, dále se mohou vyskytnout otoky končetin či potíže s dýcháním. (28)

Viry chřipky mohou napadnout mozek a jeho obaly, to by vedlo ke vzniku zánětu mozkových blan, který se projevuje silnou bolestí hlavy a očí, charakteristická je světloplachost, malátnost a celková schvácenost, popřípadě bolest svalů a zad. Mohou se vyskytnout i křečovitě záškuby končetin, halucinace či poruchy vědomí. (28)

2.1.6 RIZIKOVÉ SKUPINY

U některých skupin lidí byl prokázán těžší průběh chřipky či riziko vzniku komplikací. Těmto skupinám je doporučeno se nechat očkovat vakcínou proti chřipce, aby se vzniku komplikací předešlo a zamezilo tak případným úmrtím. (30)

Pro rizikové skupiny hradí očkování proti chřipce v České republice zdravotní pojišťovna, jedná se o osoby starší 65 let, osoby ve ZZ (zdravotnické zařízení), kterým je poskytována dlouhodobá lůžková péče, domovy pro seniory a osoby se zdravotním postižením. Dále je očkování hrazeno u osob s imunodeficity, poruchou funkce sleziny nebo transplantovanými krvetvornými buňkami a po prodělané meningokokové nebo pneumokokové infekci. Očkování je také hrazeno pacientům, kteří se léčí na chronické onemocnění srdce a cév, dýchacího traktu, ledvin a s diabetem mellitem. (24)

Doporučeno je očkování proti chřipce ženám, které plánují těhotenství v období chřipky a těhotným ženám kdykoliv během těhotenství. Chřipka u žen v prvním trimestru těhotenství je nebezpečná z důvodu ohrožení života plodu, a to hlavně proto, že může vyvolat předčasný porod. Přítomnost chřipkové onemocnění u těhotných žen je velmi rizikové, dochází zde totiž k fyziologickým změnám imunitního systému a srdce, u kterého dochází ke zvýšené frekvenci, tepovému oběhu a spotřeby kyslíku a plic, kdy hrozí, že nastane hypoxie. Odhadem chřipka postihuje 11 % těhotných žen ročně. Po pandemii chřipky v roce 2009 je těhotným ženám doporučeno očkování proti chřipce i přes obavy lidí, že by vakcína mohla mít negativní účinek na plod. V Evropě doporučuje očkování proti chřipce těhotným ženám 27 států. V České republice je doporučené očkování ženám, které se chystají otěhotnět v období chřipky a všem těhotným ženám celkově, a to v jakékoliv části těhotenství. Dále je doporučováno očkování ženám do 6 týdnů po porodu. Je to důležité pro tvorbu imunity novorozenců, která vzniká na základě kojení, kdy se mateřským mlékem přenášejí protilátky z matky na dítě. Z mnohých zdrojů vyplývá, že očkování proti chřipce je u těhotných žen bezpečné, účinné a je přínosné i pro plod a novorozence. (5, 6, 31, 32)

Děti do 6 měsíců jsou náchylnější k nemocem, protože novorozenci nemají dostatečně vyvinutou imunitu a jsou příliš mladí na provedení očkování, proto je důležité, aby matka byla očkována, a dítě tak získalo transplacentární protilátky. Pokud matka není očkována a dítě v tomto věku onemocní chřipkou, mohou se u dětí objevit obtíže, které mohou vést k hospitalizaci nebo smrti, protože malé tělíčko dítěte si nebude umět poradit s infekcí. Riziko onemocnění dětí do 6 měsíců sníží prevence blízkého okolí dítěte. (5, 30, 33)

Očkovat děti od 6 měsíců do 5 let je vhodné, a pomáhá předcházet komplikacím. U dětí do 5 let je vysoká incidence onemocnění, až 20 % dětí onemocní chřipkou, přičemž je

jejich infekčnost daleko delší než infekční doba starší populace. Rizikové jsou děti od 6 měsíců do 5 let a děti od 5 let do dospělosti, které trpí některým z chronických onemocnění jako je astma, chronické onemocnění plic, srdeční onemocnění, diabetes mellitus, poruchy ledvin a jater, neurologická onemocnění, obezita, imunodeficience, nebo rakovina. Očkování dětí proti chřipce chrání očkované děti, ale i nepřímo širší komunitu, benefitem je to zejména pro starší jedince. (5, 30, 33)

Dále by se měli očkovat zdravotničtí pracovníci kvůli vzájemné ochraně zdravotníků a pacientů. Očkováním zdravotníci předcházejí onemocnění chřipkou, a tím spíše mohou vykonávat svou práci a chránit tak ostatní pacienty před nakažením a vznikem komplikací. Očkovat by se měli také zaměstnanci pečovatelské služby, domovů pro seniory, domovů pro osoby se zdravotním postižením a zaměstnanci v obdobných zařízeních, kteří tím chrání svoje klienty nebo pacienty před onemocněním. (1, 7, 9, 24, 30)

Osoby nad 65 let jsou náchylnější ke vzniku komplikací doprovázející chřipku zejména z důvodu snížené imunitní obrany organismu, a také často díky přítomným chronickým nemocem, popřípadě jiným zdravotním potížím. U této skupiny lidí je vysoká míra morbidit i mortality, odhaduje se, že 85 % úmrtí na chřipku spadá na osoby nad 65 let. Velkou míru tvoří hospitalizace těchto pacientů, a tím následného zatížení zdravotního systému. U mnoha nemocných nad 65 let se prodloužila doba uzdravení a někteří se zcela nezotavili. Osobám ve věku 65 let a více je doporučeno podstoupit očkování proti pneumokokovým infekcím, kam patří zápal plic a meningitida, jedná se o časté sekundární bakteriální komplikace chřipky ohrožující uzdravení nemocného jedince. (34)

U lidí s astmatem může chřipka vyvolat a zhoršit astmatické záchvaty, také může způsobit další záněty dýchacího systému včetně plic. U dětí i dospělých s astmatem je mnohem vyšší riziko vzniku zápalu plic po onemocnění chřipkou než u lidí bez astmatu. (35)

Rizikovými skupinami lidí jsou nemocní s chronickým onemocněním srdce a lidé po prodělané cévní mozkové příhodě, právě u těchto skupin lidí je důležité, aby se nechali očkovat. Skoro polovina hospitalizovaných pacientů s chřipkou má zároveň srdeční onemocnění, tito pacienti mají vyšší riziko komplikací jako je infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda, tyto nemoci často končí smrtí nebo invaliditou. (36)

Lidé trpící diabetem 1. typu, 2. typu nebo gestačním diabetem po onemocněním chřipkou mají vyšší riziko vzniku komplikací, kterými jsou například infekce dutin a uší, bronchitida a pneumonie. Chřipkové onemocnění u diabetiků způsobí výkyvy hladin cukru v krvi. Nemoc snižuje chuť k jídlu, což může snížit hladinu cukru v krvi. Chřipka může zvýšit

hladinu cukru v krvi a tyto uvedené výkyvy uvést do nebezpečného stavu. Takové komplikace mohou vést k hospitalizaci, v některých případech i ke smrti. Lidem s diabetem 1. typu by mělo být doporučeno častější měření hladiny cukru v krvi a lékařem přehodnocení dávkování inzulínu. Důležité je hodně pít a snažit se pravidelně jíst. (37, 38)

Chronické onemocnění ledvin oslabuje imunitu pacienta, kvůli chronickému onemocnění chřipkou by byla imunita oslabena, a tudíž neschopna účinně bojovat proti infekci. Chřipka je nebezpečná u pacientů s transplantací ledviny a u pacientů, kteří podstupují dialyzační léčbu. (39)

2.1.8 DIAGNÓZA

Lékař stanoví diagnózu pomocí anamnézy a fyzikálního vyšetření pacienta. (29)

Existují specifické laboratorní testy, díky kterým se zjistí, o jaký typ viru se jedná. Jedná se o testy pomocí reverzní transkripční polymerázové řetězové reakce (RT-PCR), virové kultivace, imunofluorescenčních testů. Pro provedení testu je potřeba výtěr zadní části krku nebo vnitřní části nosu pacienta. Výsledky těchto testů trvají déle, mohou ale vést ke zjištění nové mutace virů chřipky. (27, 29, 40)

Dále existují vyšetřovací metody z nosního sekretu nebo sputa, výtěr z krku nebo krevní testy, díky kterým se potvrdí či vyvrátí infekce virem chřipky, jsou to rychlé diagnostické testy, které trvají kolem 15 minut. Tyto testy se liší ve schopnosti detekce viru chřipky, u dětí jsou přesnější v odhalování onemocnění chřipkou než u dospělých. U dospělých můžou tyto testy vyvolat falešně negativní výsledek, to znamená, že dospělý, který má chřipku, si udělá test, který mu ale ukáže, že ji nemá. Rychlé diagnostické testy nejsou příliš citlivé. (27, 29, 40)

2.1.9 LÉČBA

Symptomatická léčba je léčba příznaků onemocnění, pomáhá zvládat těžkosti, ale příčinou nemoci se nezabývá. Základem symptomatické léčby je klid na lůžku, dostatečný příjem tekutin a léčba příznaků onemocnění pomocí léků. (41)

Nejpotřebnější léky při chřipce jsou analgetika a antipyretika, která snižují horečku a tlumí bolesti hlavy, svalů a kloubů. Horečka je obranný mechanismus organismu, který se bojuje pomocí zvýšené teploty proti infekci a zamezuje růstu a množení chřipkových virů. Proto se antipyretika doporučují užívat při tělesné teplotě nad 38 °C. Nejčastěji se podávají léčivé přípravky, které obsahují léčivou látku paracetamol, ibuprofen nebo kyselinu acetylsalicylovou. Existuje mnoho lékových forem, ze kterých si pacient může vybrat, co mu nejvíce vyhovuje. Například pro děti je vhodný sirup nebo perorální suspenze, jejichž pozitivem je příjemná chuť, nebo použití rektálních čípků, díky kterým se dítě vyhne problematickému polykání tablet. Pokud neúčinkují na horečku volně prodejné léky, může být předepsán léčivý přípravek, který obsahuje metamizol, léčivou látku snižující horečku, v případě že ostatní léčiva nezabírají. (41, 42)

Dále se používají léky na utlumení suchého dráždivého kašle, antitusika, především jsou podávány léčivé přípravky obsahující léčivé látky dextrometorfan, butamirát, levodropropizin či kodein. Na podporu vykašlávání při přeměně ze suchého dráždivého kašle na kašel produktivní se užívají expektorancia a mukolytika, například léčivé látky (LL) acetylcystein, ambroxol, bromhexin, guaifenesin, nebo erdostein, který je volně prodejný ve formě granulí pro perorální suspenzi a na lékařský předpis ve formě tobolek. (41)

Při rýmě se používají spreje do nosu, které se užívají při ucpaném nosu. Používají se nosní dekonjestiva, hlavně se jedná o LL xylometazolin, oxymetazolin, nafazolin, tramazolin. Na tyto léky může vzniknout závislost, proto je doporučováno tyto léky brát maximálně třikrát denně po dobu jednoho týdne. Mezi dávkami dekonjestiv se může podávat hypertonická mořská voda, která dopomáhá k uvolnění ucpaného nosu. Dále se mohou užívat perorální sympatomimetika fenylefrin a pseudoefrin, pokud nelze obstrukci nosní sliznice uvolnit lokálními sympatomimetiky a zároveň jsou postiženy i vedlejší nosní dutiny. Vhodným volně prodejným přípravkem je Sinupret, který poskytuje úlevu od zánětu vedlejší nosních dutin a rýmy. (41, 43)

Mohou se používat kombinované léčivé přípravky jako jsou Paralen Grip či Coldrex, které obsahují LL paracetamol, kofein, fenylefrin, nebo dextrometorfan. Pomáhají snížit horečku, pomáhají od bolesti, a navíc působí na ucpaný nos nebo na suchý dráždivý kašel. Existují také tablety nebo granule pro perorální suspenzi. U těchto přípravků hrozí

riziko předávkování paracetamolem, protože pacienti často berou i jiné léčivé přípravky s obsahem paracetamolu a nejsou si toho vědomi. Překročením doporučené denní dávky, která je pro dospělé 4 gramy za den, a dlouhodobé užívání, může vést ke vzniku nežádoucích účinků, z nichž nejčastějšími jsou nežádoucí účinky postihující játra. (41, 42)

Dále můžeme podpořit léčbu příjmem vitamínů, a to hlavně vitamínu C a vitamínů ze skupiny B, buď pomocí vhodných doplňků stravy, nebo konzumací ovoce, pro tento případ jsou vhodné banány a citrusy. Dále je doporučováno doplňovat vitamín D u osob do 70 let 600 IU (mezinárodní jednotka) a u osob starších 70 let 800 IU. Mohou se využít doplňky stravy obsahující Echinaceu (třapatka), rakytník, muškát. Dále je vhodné doplňovat minerály pomocí minerálních vod, díky kterým se doplní i potřebné tekutiny. Vhodné jsou čaje s přidavkem citrónu a medu. (6, 41, 42)

Mimo symptomatickou léčbu chřipky se může použít kauzální léčba. Kauzální léčba je přímo určená proti chřipkovým virům, používají se virostatika, která zabraňují množení viru a napadání buňky virem, vir samy o sobě ale nezničí. Nejúčinnějšími virostatiky jsou inhibitory neuraminidáz, mezi něž řadíme oseltamivir, zanamivir a peramivir. Tyto látky se vážou na vazebné místo enzymu neuraminidázy a blokují průchod nově vzniklých virů z hostitelské buňky. Inhibitory neuraminidázy je nutné podávat co nejdříve po objevení prvních příznaků chřipky, nejlépe do 48 hodin od prvních příznaků, pokud by se totiž podaly později, chřipkové viry by již byly přemnoženy. Virostatika se mohou užívat i preventivně v chřipkové sezóně, například u rizikových skupin, je však ale nutné, aby lékař posoudil rizika užívání léku. Pokud je pacient léčen kauzálními léčivy, je i přesto důležitý klid, odpočinek a dostatek tekutin, popřípadě léčba symptomů onemocnění. (41, 42)

Chřipka je virové onemocnění, proto se v žádném případě nemají na léčbu používat antibiotika. Antibiotika se použijí v případě zhoršení stavu pacienta, a to komplikací jeho dosavadního stavu bakteriální infekcí. (41)

2.1.7 PREVENCE

Nejdůležitějším prvkem prevence proti chřipce je očkování. Vakcíny proti chřipce snižují pravděpodobnost vzniku těžkého průběhu chřipky, tím se snižuje množství hospitalizovaných pacientů a případných úmrtí. Očkování je dostupné pro všechny lidi starší 6 měsíců věku. Očkování proti chřipce je doporučováno Světovou zdravotnickou organizací (WHO), Poradním výborem pro imunizační postupy (ACIP), Centrem pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) a Evropským centrem pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) a to především vysoce rizikovým skupinám (viz. 2.1.6 RIZIKOVÉ SKUPINY) (6, 15, 24, 44, 45)

Další vhodná opatření v prevenci proti chřipce je omezit kontakt s nakaženým člověkem. Pokud je někdo sám nemocný, měl by dbát na to, aby nenakazil nikoho dalšího. Hlavní je správná hygiena, obzvlášť důležité je časté mytí rukou mýdlem či užívání dezinfekce. Omezit by se mělo dotýkání se úst, očí a nosu, a to hlavně na místech, kde hrozí možnost nákazy, což může být např. městská hromadná doprava, vlaky, lékárny, nemocnice, ordinace lékařů a místa, kde je vyšší pravděpodobnost výskytu nemocných lidí se chřipkou. Pro svou ochranu nebo ochranu svého okolí je vhodné nosit přes nos a ústa roušku či respirátor. (24, 44)

Dobré je dodržovat zdravý životní styl, mít dostatek pohybu, spánku, vyváženou stravu (jíst ovoce a zeleninu), dodržovat pitný režim. Důležité je také nekouřit, nekonzumovat alkohol a vyhýbat se jiným drogám. Vhodné je i otužování. (24, 44)

2.2 OČKOVÁNÍ PROTI CHŘIPCE

V předešlém textu je zmíněno, že očkování proti chřipce není v České republice povinné, je doporučováno určitým skupinám lidí, u kterých hrozí vyšší riziko vzniku komplikací, které mohou vést ke zhoršení zdravotního stavu, hospitalizaci nebo až ke ztrátě života. To ale neznamená, že se ostatní skupiny nemají nechat očkovat, právě naopak. Cílem je co nejvyšší proočkovanost populace. Očkování proti chřipce je nejlepší možný způsob, jak předejít chřipkovému onemocnění. Očkování proti chřipce má své negativum, je třeba každoroční přeočkování, jelikož se viry chřipky každým rokem díky malým změnám antigenního driftu mění, jak bylo vzpomenuo výše. Světová zdravotnická organizace určuje, jaké typy virů budou použity ve vakcíně další rok. (46, 47)

2.2.1 DOPORUČENÍ ČESKÉ VAKCINOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

Vakcína proti chřipce bohužel stoprocentně nezabrání onemocnění chřipkou, ale snižuje pravděpodobnost onemocnění. U zdravých, mladých dospělých se snižuje výskyt onemocnění pětkrát až šestkrát v porovnání s osobami, které se očkovat proti chřipce nenechají. U očkovaných osob je průběh chřipky mírnější, snižuje se riziko vzniku komplikací, zhoršení už existujícího chronického onemocnění, a s tím spojené hospitalizace a případné úmrtí. Dále platí, že čím je větší proočkovanost populace, tím vyšší je ochrana neočkovaných jednotlivců. Bohužel v České republice proočkovanost není příliš vysoká, mezi evropskými zeměmi má Česká republika jednu z nejnižších proočkovaností společně se Slovenskem a Irskem. (1, 46, 48, 49)

Česká vakcinologická společnost doporučuje očkování proti chřipce pro všechny osoby, které jsou starší 6 měsíců. Především se jedná o osoby, které řadíme do rizikových skupin, které jsou popsány výše. (1)

Očkování proti chřipce se doporučuje každý rok, protože dochází ke každoroční změně viru. V návaznosti na to se také každým rokem vyvíjejí nové vakcíny. Nejvhodnější doba pro očkování je v období od září do prosince. (1, 46)

2.2.2 DOSTUPNÉ OČKOVACÍ LÁTKY V ČESKÉ REPUBLICE

V České republice pro sezónu 2022/2023 byly dostupné tři očkovací látky – tetravalentní inaktivovaná vakcína proti chřipce (Inactivated Influenza Vaccine – IIV4), vysokodávková tetravalentní štěpená vakcína (HD–IIV4), která obsahuje čtyřikrát více antigenu, než je obsaženo v ostatních očkovacích vakcínách a tetravalentní živá atenuovaná vakcína proti chřipce (Live Attenuated Influenza Vaccine – LAIV4), která se vyskytuje ve formě suspenze pro intranazální podání, tedy pro podání na nosní sliznici. Všechny tyto vakcíny obsahují antigeny proti čtyřem chřipkovým virům (obsahují dva viry chřipky A a dva viry chřipky B), které mají být tuto sezónu podle Světové zdravotnické organizace nejběžnější. Vakcíny vytvářejí v organismu protilátky asi dva týdny po očkování, nejvyšší množství protilátek se produkuje mezi 2. a 4. týdnem od očkování, vytváří se tak imunitní ochrana proti chřipce. Existují i trivalentní vakcíny, mohou být ale méně účinné, neboť v nich chybí jedna linie chřipkového viru typu B. V České republice se již několik let používají pouze tetravalentní vakcíny. (1, 46, 47, 50)

Všechny osoby starší 6 měsíců lze očkovat vakcínou IIV4 (příkladem IIV4 je vakcína Influvac Tetra či Vaxigrip Tetra). Osoby starší 60 let mohou být očkovány vakcínou HD–IIV4 (vakcína HD–IIV4 je v České republice registrována jako Efluelda), tato vakcína je u osob starších 65 let preferovaná, pokud tato vakcína není dostupná, zvolí se vakcína IIV4. Vakcína LAIV4 se používá u zdravých dětí ve věku od 2 do 17 let, v České republice je tato vakcína registrovaná jako Fluenz Tetra. V USA existuje živá atenuovaná vakcína proti chřipce, která je registrovaná od 2 do 49 let života, v České republice ale zatím není pro dospělé živá atenuovaná vakcína dostupná. (1, 51, 52)

Inaktivovaná vakcína proti chřipce se připravuje pomnožením viru na embryonovaných slepičích vejcích, které se dále čistí. Vakcína je nejčastěji podávána intramuskulárně, méně často subkutánně či intradermálně, v žádném případě nesmí být aplikována intravenózně. Děti do 9 let se očkují dvěma dávkami vakcíny, rozestup mezi dávkami musí být alespoň 4 týdny, proto je vhodné děti očkovat dříve, vakcína by v obou dávkách měla být vakcína stejná, pokud by nebyla dostupná, použije se jiná vakcína. Děti starší 9 let a dospělí se očkují jednou dávkou. (1, 46, 50)

První registrovaná živá atenuovaná vakcína proti chřipkovému viru byla v roce 2005 v USA. Tetravalentní živá atenuovaná vakcína se v České republice používá teprve od sezóny 2021/2022. Živá atenuovaná vakcína je uložena v předplněném rozprašovači, před aplikací je třeba vakcínu rozmrazit, poté je aplikátorem podána do obou nosních dírek, při podání osoba musí být ve vzpřímené poloze. Do každé nosní dírky je přibližně aplikováno 0,1 ml vakcíny. (1, 46, 50)

2.2.3 ÚČINNOST VAKCÍN

Účinnost vakcín proti chřipce se každý rok může lišit. Účinnost vakcín závisí na několika faktorech, zejména na věku a zdravotním stavu očkované osoby. Imunitní odpověď je u zdravých dospělých ve věku 18–60 let vyšší než u dětí, nebo osob nad 60 let, a to až o 80–98 %. Dále je důležité, zdali vakcíny odpovídají chřipkovým virům, které se šíří mezi populací. Pokud vakcíny nejsou v souladu s chřipkovými viry, zvyšuje se riziko onemocnění chřipkou, i přes to ale vakcína účinkuje proti ostatním cirkulujícím virům chřipky. Účinnost vakcín je 40 % – 60 % u osob starších 65 let, u osob mladších se účinnost vakcín proti chřipce pohybuje v rozmezí 70 % – 90 % v závislosti na podobnosti vakcíny s cirkulujícím virem. Očkovací vakcíny lépe fungují proti virům chřipky B a chřipky A (H1N1), méně účinné jsou proti viru chřipky typu A (H3N2). (50, 53, 54)

Po aplikaci vakcíny dojde ke zvýšené produkci hlavně sérových IgG protilátek (imunoglobulin G), a dále slizničních IgA protilátek (imunoglobulin A), které jsou specifické vůči hemaglutininu. Vytvoření dostatečného množství protilátek proti hemaglutininu vede ke vzniku ochrany proti chřipkovým virům, které jsou podobné těm obsaženým ve vakcíně. Vyšší účinek zaznamenají osoby, které se každoročně očkují a mají již vytvořené protilátky z předešlých očkování, nebo také osoby, které prodělaly infekci chřipky oproti osobám, které se nechají poprvé očkovat ve vyšším věku života. (50)

Očkování proti chřipce má několik pozitivních výsledků. Observační studie dokazují, že očkování proti chřipce snižuje riziko hospitalizace pro srdeční onemocnění, zápal plic a chřipku zejména u starších lidí, kteří žijí v komunitě. (45)

2.2.4 BEZPEČNOST VAKCÍN

Za posledních 50 let bylo bezpečně očkováno velké množství osob, v USA to bylo přes 100 miliónů lidí. Inaktivované vakcíny proti chřipce obsahují viry, které nejsou aktivní a nemohou vyvolat chřipku, nebo obsahují částici, která připomíná chřipkový virus imunitnímu systému. Živá atenuovaná vakcína sice obsahuje živý virus, ale ten je upravený tak, aby nemohl způsobit chřipku. Vakcíny proti chřipce jsou bezpečné, neznamená to však, že se nemohou objevit nežádoucí účinky. (55)

2.2.5 KONTRAINDIKACE

Osoby s horečnatým onemocněním se nesmí nechat během nemoci očkovat, očkování se má v tomto případě odložit alespoň o 14 dní po úplném zotavení. Celkově by se měl zhodnotit zdravotní stav pacienta, který se chce nechat očkovat, pokud se necítí zcela v pořádku, s očkováním se počká. Pokud existuje hypersenzitivita na některou z účinných a pomocných látek, například vaječné bílkoviny (ovalbumin), kuřecí bílkoviny, formaldehyd, polysorbát 80, neomycin, gentamicin, a dále uvedené pomocné látky jednotlivých vakcín, které jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku (SmPC), vakcína proti chřipce nesmí být podaná. Další kontraindikací (KI) je vznik alergické reakce nebo anafylaxe, poté se nesmí podat další dávka vakcíny, jestliže není vyjasněno, z jakého důvodu k alergické reakci došlo. Dále se nesmí provádět očkování, pokud se v anamnéze pacienta objevil Gullian-Barré syndrom (GBS) nebo pokud pacient byl již očkován a prodělal GBS, je další očkování kontraindikováno. Dále nelze očkovat děti mladší 6 měsíců, protože neexistují dostatečné důkazy o bezpečnosti a účinnosti očkování u takto malých dětí. (48, 50, 56)

2.2.6 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Vakcíny proti chřipce jsou pacienty v zásadě dobře tolerovány, i přes to se však mohou objevit nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky rozdělujeme na lokální (místní) a celkové. Mezi nejčastějšími lokálními NÚ patří zarudnutí, otok a bolest v místě vpichu, lokální NÚ se mohou objevit do jednoho týdne od očkování a samy po nějaké době zmizí. Mezi nejčastější celkové NÚ řadíme malátnost, únavu, bolest hlavy, horečku, zimnici, třesavku, bolesti svalů a kloubů. Vzácnými a velmi vzácnými NÚ jsou kopřivka, svědění, vyrážka, neuralgie, křeče, GBS, hypersenzitivita, anafylaktický šok a další. (48, 50)

2.2.7 INTERAKCE

V České republice podle legislativy lze očkovat v jeden den více očkovacími látkami, ale očkování musí být aplikováno do jiného místa, jinou injekční stříkačkou a jinou jehlou. Pakliže je pacient očkován více vakcínami v jeden den, hrozí riziko, že imunitní odpověď na některou z očkovacích látek může být snižena a ochrana proti některému z onemocnění nebude tak vysoká. Pokud se provádí očkování jednotlivě, vhodný rozestup mezi inaktivovanými vakcínami jsou dva týdny. Pokud by očkování bylo živou atenuovanou vakcínou, rozmezí mezi dvěma očkováními má být zpravidla čtyři týdny. (50)

U pacientů, kteří se léčí kortikosteroidy nebo imunosupresivními látkami a nechají se zároveň očkovat proti chřipce, může dojít ke snížení imunitní odpovědi organismu na vakcínu a ochrana tak nemusí být dostatečná. U imunokompromitovaných pacientů jedna dávka vakcíny nemusí vyvolat dostatečnou imunitní odpověď, u těchto pacientů je vhodné očkovat i druhou dávkou vakcíny. (50)

Po očkování vznikají specifické protilátky, v případě provádění vyšetření metodou Enzyme – Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) se mohou objevit falešně pozitivní výsledky. (50)

2.3 FARMAKOVIGILANCE

Farmakovigilance vznikla z řeckého slova farmakon, které znamená lék a latinského slova vigilantia, které znamená ostražitost či bdělost. Léčivý přípravek před uvedením na trh prochází klinickými studiemi, pokud je v těchto studiích léčivý přípravek posouzen jako bezpečný, účinný a kvalitní, podá se žádost o registraci. Po registraci je daný LP uveden na trh. LP před uvedením na trh byl užíván jen malým počtem lidí a po krátký časový úsek v porovnání s tím, že v momentě uvedení na trh se LP stává dostupným většímu množství lidí s různými dalšími přidruženými onemocněními, u kterých je pravděpodobné, že budou daný LP užívat pravděpodobně delší dobu. U takového LP se mohou objevit NÚ, které nebyly objeveny během klinických studií. Farmakovigilance je obor, který sleduje, zda jsou LP i po uvedení na trh a užíváním širokou škálou různých pacientů stále bezpečné, účinné a kvalitní. (3, 57)

Farmakovigilance se rozvíjí od 60. let 20. století. Její činností je sledovat užívání LP v každodenní klinické praxi, zachycovat nové nežádoucí účinky LP a zhodnocovat poměr rizik a přínosů LP. (3, 57)

Farmakovigilance čerpá informace z mnoha zdrojů jako jsou klinická hodnocení, epidemiologické studie, vědecké publikace, farmaceutické společnosti a organizace, zdravotnické a populační statistiky, informace o spotřebách LP, a především spontánní hlášení NÚ. (3)

Hlášení NÚ je ze zákona povinné pro lékaře, farmaceuty, ostatní zdravotnické pracovníky a držitele rozhodnutí o registraci daného LP, kteří zaznamenají výskyt neočekávaného či závažného NÚ, nebo situace, které by mohly vést ke zhoršení zdravotního stavu pacienta. Hlásit podezření na výskyt NÚ mohou i samotní pacienti, ale není to jejich povinnost. Hlášení se posílá na Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), na Oddělení Farmakovigilance a to tím, že se vyplní elektronický formulář nežádoucích účinků, popřípadě se formulář vyplní a pošle poštou, emailem, nebo se nahlásí telefonicky. (3, 57, 58)

Při hlášeních závažných nežádoucích účinků se jedná o takové NÚ, které mohou vést ke zhoršení života pacienta, k jeho hospitalizaci, invaliditě či smrti. Takové NÚ ohrožují život, zhoršují zdravotní stav pacienta nebo se můžou projevit v další generaci jako vrozená vada či anomálie. Dále se hlásí neočekávané nežádoucí účinky. Jsou to NÚ, které jsou v rozporu se SmPC, nebo v SmPC nejsou popsány, popřípadě jsou v rozporu s údaji zjištěnými z klinických studií o LP. (57)

Díky hlášení NÚ se sbírají data, která jsou pečlivě posuzována a vedou k regulačním opatřením, díky nimž LP může zůstat dostupný pro pacienty. Pokud se některý NÚ hlásí vícrát, než bylo očekáváno, může dojít ke změně registrace, respektive doprovodných textů tím, že se NÚ přepíše do SmPC a příbalového letáku (PIL). Dále může dojít ke změně dávkování LP či omezení indikací LP. Možností je změna ve výdeji, kdy volně prodejný léčivý přípravek bude převeden na léčivý přípravek, který bude předepisován na lékařský předpis. Ve vzácných případech dochází k pozastavení registrace LP a stažení LP z trhu, jedná se o případy LP, které vykazují závažný NÚ nebo rizika LP převažují nad benefity. Dále se může stát, že daný LP může mít i další indikaci, o které se dosud nevědělo. (3, 57)

SÚKL informuje o NÚ aktualizací SmPC a PIL, zasílá dopisy přímo lékařům nebo lékárníkům, informuje na svých webových stránkách v záložce *Důležitá upozornění a Nežádoucí účinky* nebo v *Informačním zpravodaji nežádoucích účinků*. (57)

2.4 SPOTŘEBA LÉČIV

Spotřeba léků je vědní obor, který vyjadřuje velikost expozice léku, která je vztažená na určitou populační skupinu, v určitém socioekonomickém prostředí a v určitém časovém období. Sledování spotřeb léků se začalo rozvíjet v druhé polovině 20. století. V roce 1969 vznikla skupina pro sledování spotřeb léků Drug Utilization Research Group (DURG) a roku 1994 vznikla v Evropě European Drug Utilization Research Group (EURO – DURG). Podle Světové zdravotnické organizace je doporučeno vyjadřovat spotřebu pomocí systému ATC/DDD. (59-64)

2.4.1 METODIKA VYJADŘOVÁNÍ SPOTŘEB LÉKŮ

Dle Světové zdravotnické organizace se spotřeby léků nejčastěji vyjadřují jako definovaná denní dávka (DDD), dále se spotřeba může vyjadřovat pomocí národní měny, počtu balení, předepsané denní dávky (PDD), počtu preskripcí, počtu pacientů léčený na daný LP. (59)

Spotřeba léků vyjádřena pomocí finančních ukazatelů umožňuje analýzu výdajů za léky. Tato metoda je nevhodná pro sledování expozice léku. Komplikací jsou změny cen léků, kvůli kterým nelze spotřeby léků srovnávat. (59)

Spotřeba léků může být vyjádřena počtem balení. Nevýhodou v tomto případě je, že se jeden LP vyskytuje ve více silách a v různě velkých baleních a některé LP jsou v různých lékových formách. Vyšší spotřebu mohou mít menší balení, protože se jich vydá více, příkladem je výdej LP pacientovi na 3 měsíce – tři balení po 30 tabletách ku jednomu balení po 90 tabletách. Dále případ, kdy pacient užívá LP s běžným uvolňováním, třikrát denně jednu tabletu, nebo pokud by užíval LP s prodlouženým uvolňováním a užíval by jednu tabletu denně. Informace o spotřebě léčivé látky obsažené v daném LP, není dostačující. (59)

V případě vyjádření spotřeby pomocí počtu tablet, vždy bude vyšší spotřeba tablet s krátkodobým účinkem. (59)

Předepsaná denní dávka (PDD) je dávka LP, která je předepsána konkrétnímu pacientovi a záleží na charakteristikách pacienta, jako je věk, pohlaví, zdravotní stav. PDD nemůže být využita v mezinárodním srovnání spotřeb léků, kvůli národním/lokálním tradicím. (59)

Definovaná denní dávka (DDD) je předpokládaná průměrná udržovací dávka LL na jeden den, která je podávána dospělým v hlavní indikaci. DDD nezávisí na změně cen, ani na lékové formě. Na národní i mezinárodní úrovni se dle DDD dlouhodobě sledují a

srovnávají spotřeby léků. DDD neznamena doporučenou ani aktuálně užívanou dávku, to znamená, že pacient užívá PDD, která se může lišit od DDD. (59, 61-64)

Spotřeba se většinou vyjadřuje počtem DDD/1000 obyvatel na jeden den, popřípadě za jiný časový úsek. Existují další možnosti, které se používají pro vyjádření spotřeby, jedná se o DDD/1000 ošetrovacích dnů, popřípadě je v nemocnicích výhodnější používat DDD/100 ošetrovacích dnů. Pro výpočet spotřeby LP, které jsou hrazené ze zdravotního pojištění se využívá DDD/1000 pojištěnců a den. (59, 61-64)

DDD není stanovená pro vakcíny, antineoplastika, přípravky pro topické užití, séra a extrakty alergenů. V takových případech se spotřeba uvádí ve fyzikálních jednotkách, ve kterých se daný přípravek vyskytuje, jedná se nejčastěji o jednotky hmotnosti, jako jsou miligramy (mg), mikrogramy (mcg), popřípadě gramy (g), nebo jednotky objemu příkladem jsou mililitry (ml), popřípadě litry (l), dále se může spotřeba vyjádřit pomocí mezinárodních jednotek (IU), nebo v jednotkách charakteristických pro jednotlivé lékové formy (LF). (59, 61-64)

Dalšími možnostmi pro vyjádření spotřeby léků je sledování počtu preskripcí, nebo počtu pacientů léčených lékem, toto ale neposkytuje dostatečné informace o spotřebě léků a je to administrativně náročný proces. (59)

2.4.2 KLASIFIKACE LÉKŮ

Pro sledování spotřeb se využívá Anatomicko – terapeuticko – chemický systém (ATC), který obsahuje sedmimístný alfanumerický kód. V ATC klasifikaci jsou LL tříděny do skupin podle účinků na jednotlivé orgány, farmakologického působení a chemické struktury. LL se třídí do pěti úrovní. První úroveň odpovídá anatomické soustavě, na kterou LL působí, vybíráme ze 14 možných skupin, které se označují jedním písmenem. Druhá úroveň popisuje hlavní terapeutickou skupinu a je označována dvěma číslicemi. Třetí úroveň označuje terapeuticko – farmakologickou podskupinu, kterou označujeme jedním písmenem. Čtvrtá úroveň popisuje obecnou chemickou strukturu dané LL, jedná se o chemicko – terapeuticko – farmakologickou podskupinu, kterou označujeme 1 písmenem. Pátá úroveň popisuje konkrétní LL nebo kombinaci LL, označuje se dvěma číslicemi. Každá LL je popsána v dané indikaci jedinečným ATC kódem. (59, 62-64)

2.4.3 METODIKA ATC/DDD

Metodologie ATC/DDD je nejčastěji používaná a doporučována metodika, která slouží ke sledování spotřeby léků. Roku 1982 bylo založeno Spolupracující centrum WHO pro metodologii lékové statistiky (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology), díky němuž vznikla metodologie ATC/DDD, jejím úkolem je zařadit léčiva do ATC tříd a určit vhodnou DDD. Tato metodologie se využívá pro národní i mezinárodní srovnávání spotřeby léků a je pravidelně aktualizovaná. (61)

3 PRAKTICKÁ ČÁST

3.1 METODIKA

Praktická část této diplomové práce se zabývá analyzováním dat, která byla získána z Centrální databáze nežádoucích účinků (CDNÚ) Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Každý hlášený podezření z NÚ získá světově jedinečné číslo. Všechna hlášení jsou později předávána do databází NÚ Evropské unie (EudraVigilance) a WHO. Spontánní hlášení NÚ bylo hodnoceno v období od roku 2004 do roku 2017. Z databáze byla vyfiltrována hlášení obsahující ATC kód J07BB, aby byly zahrnuty všechny vakcíny proti chřipce obsažené v hlášení. (58)

Hlášení obsahuje obchodní název vakcíny, datum hlášení, unikátní číslo hlášení takzvané ID hlášení. V hlášení na podezření NÚ se vyplňuje několik základních informací o pacientovi, jedná se o pohlaví, věkovou skupinu pacienta a rok narození, ze kterého je vypočítán věk pacienta. Dále jsou v hlášení na podezření ze vzniku NÚ doplněné informace o hlásící osobě, popřípadě o odbornosti hlásící osoby. Ostatní informace jsou vztažené k podezření na NÚ jedná se o podezřelé LP, které by mohly NÚ způsobit a jejich počet, závažnost NÚ, a výsledek NÚ. V neposlední řadě jsou zaznamenány informace o cestě podání vakcíny a způsob hlášení podezření na NÚ. Hlášení může být posláno buď v papírové podobě, nebo v elektronické podobě. Elektronické hlášení se vyplňuje buď pomocí webového formuláře, nebo dokumentu, který je ve formátu XLM.

Z vygenerovaných dat, která se týkala vakcín proti chřipce byla udělána tabulka, ve které bylo nejdříve odstraněno duplicitní hlášení. Hlášení byla seřazena podle roků od 2004 do 2017, ke každému hlášení bylo přiděleno číslo od 1 do 317 (počet hlášení NÚ vakcín proti chřipce). Dále byla tabulka upravována tak, aby data byla snadněji vyhodnocována. Kontrolován byl počet podezřelých LP a počet hlášených podezření na NÚ. Dále byl vypočítán věk pacientů podle roku narození a roku hlášení NÚ a byl doplněn do tabulky.

Hlášené NÚ byly tříděny pomocí slovníku lékařské terminologie Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) do tříd orgánových systémů. Použita byla verze MedDRA 26.0. Všechna hlášená podezření na NÚ byla rozřazena dle jednotlivých orgánových systémů. Podezření z NÚ, která byla hlášena nejčastěji a objevila se v hlášení alespoň třikrát, byla prezentována v tabulkách.

V neposlední řadě byla porovnána hlášení podezření z NÚ s informacemi, které byly obsažené v SmPC daných vakcín. Tím se hodnotilo, zda je NÚ očekávaný. Jako zdroj

SmPC byla použita Databáze léků SÚKLu a webová stránka <https://www.vakciny.net/>.
(50, 65)

Tato diplomová práce také pojednává o spotřebě vakcín proti chřipce. Data o spotřebě vakcín proti chřipce byla poskytnuta Státním úřadem pro kontrolu léčiv. Jednalo se o data spotřeby vakcín proti chřipce od roku 2004 do roku 2022. Spotřeba byla hodnocena v počtu balení za jednotlivé roky a v jednotlivých ATC skupinách. Výsledky byly prezentovány formou tabulek a grafů.

3.2 VÝSLEDKY

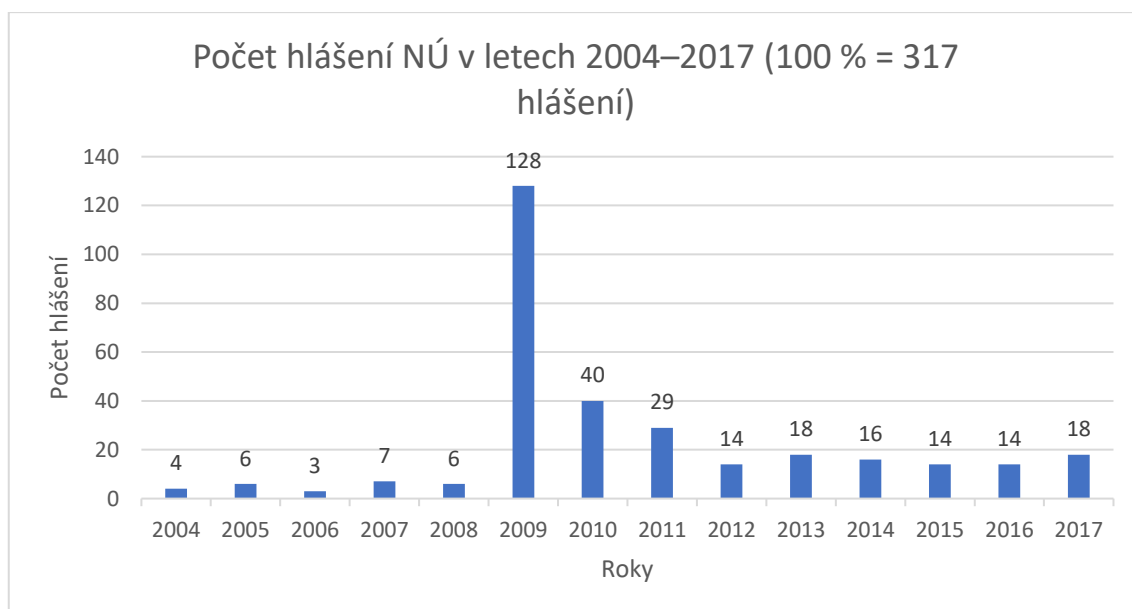
3.2.1 ANALÝZA SPONTÁNNÍCH HLÁŠENÍ NÚ VAKCÍN PROTI CHŘÍPCE

3.2.1.1 ZÁKLADNÍ INFORMACE O HLÁŠENÍ NÚ

Od října roku 2004 do listopadu roku 2017 bylo hlášeno 317 podezření na výskyt NÚ po očkování vakcínou proti chřipce.

V těchto 317 hlášení bylo hlášeno 1194 NÚ. Na každé jedno hlášení tedy spadá 3,8 NÚ. *Graf 1* ukazuje počet spontánních hlášení na vznik NÚ v jednotlivých letech od roku 2004 do roku 2017. 317 hlášení bereme jako 100 %.

Graf 1: Počet hlášení NÚ v letech 2004–2017



Z *Grafu 1* lze vyčíst, že v roce 2006 bylo hlášeno nejméně NÚ. Jednalo se o 3 hlášení na podezření na NÚ, které odpovídají 1 % ze všech 317 hlášení.

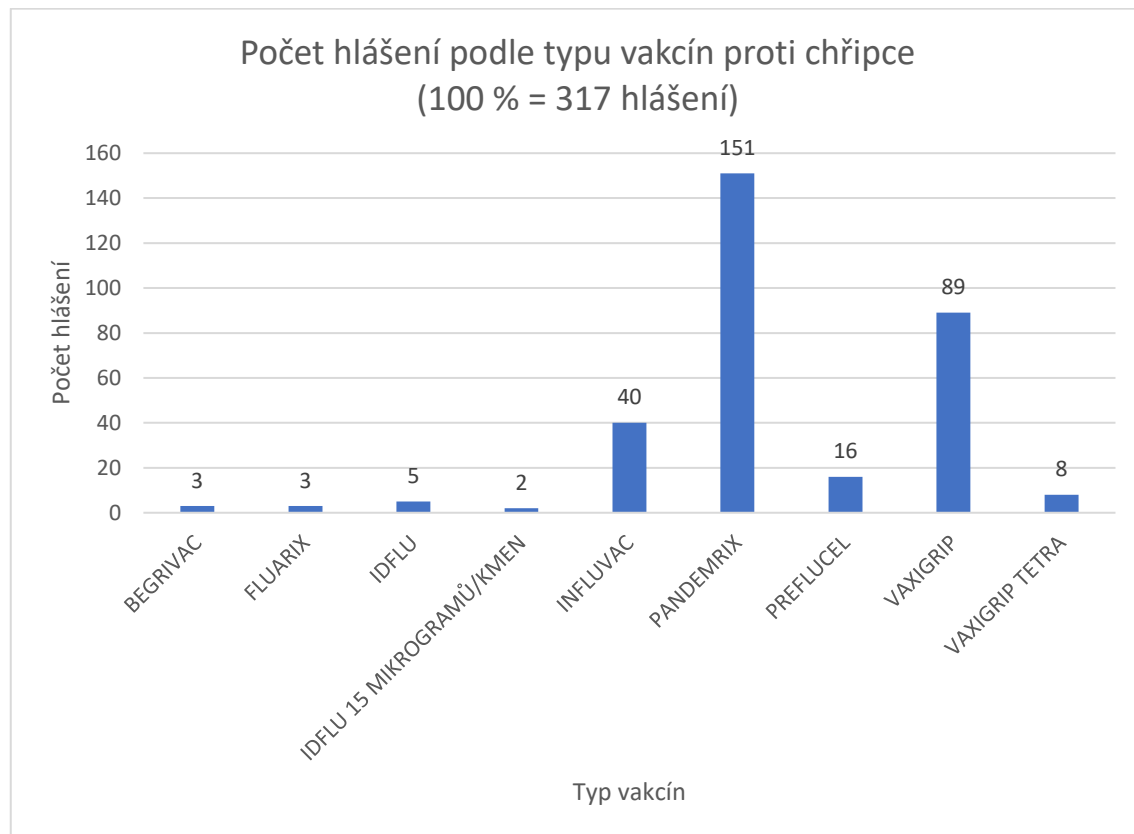
Nízký počet hlášení byl i v letech 2004, kdy byly hlášeny 4 podezření na NÚ (1,3 %, 4 z 317 hlášení), a v letech 2005 a 2008, kdy bylo hlášeno 6 podezření na NÚ (1,9 %, 6 z 317 hlášení).

Nejvíce hlášení bylo v roce 2009, kdy razantně vzrostl počet hlášení, jednalo se o 128 hlášení na podezření ze vzniku NÚ, což odpovídá 40,4 % z 317 hlášení. V roce 2010 bylo hlášeno 40 podezření na NÚ, které odpovídá 12,6 % z 317 hlášení.

Od roku 2009 postupně klesal počet hlášení, v roce 2013 bylo mírné zvýšení počtu hlášení, které se do roku 2017 výrazně neměnilo.

Hlášení podezření na NÚ se týkalo 9 vakcín proti chřipce, které se užívaly během let 2004–2017.

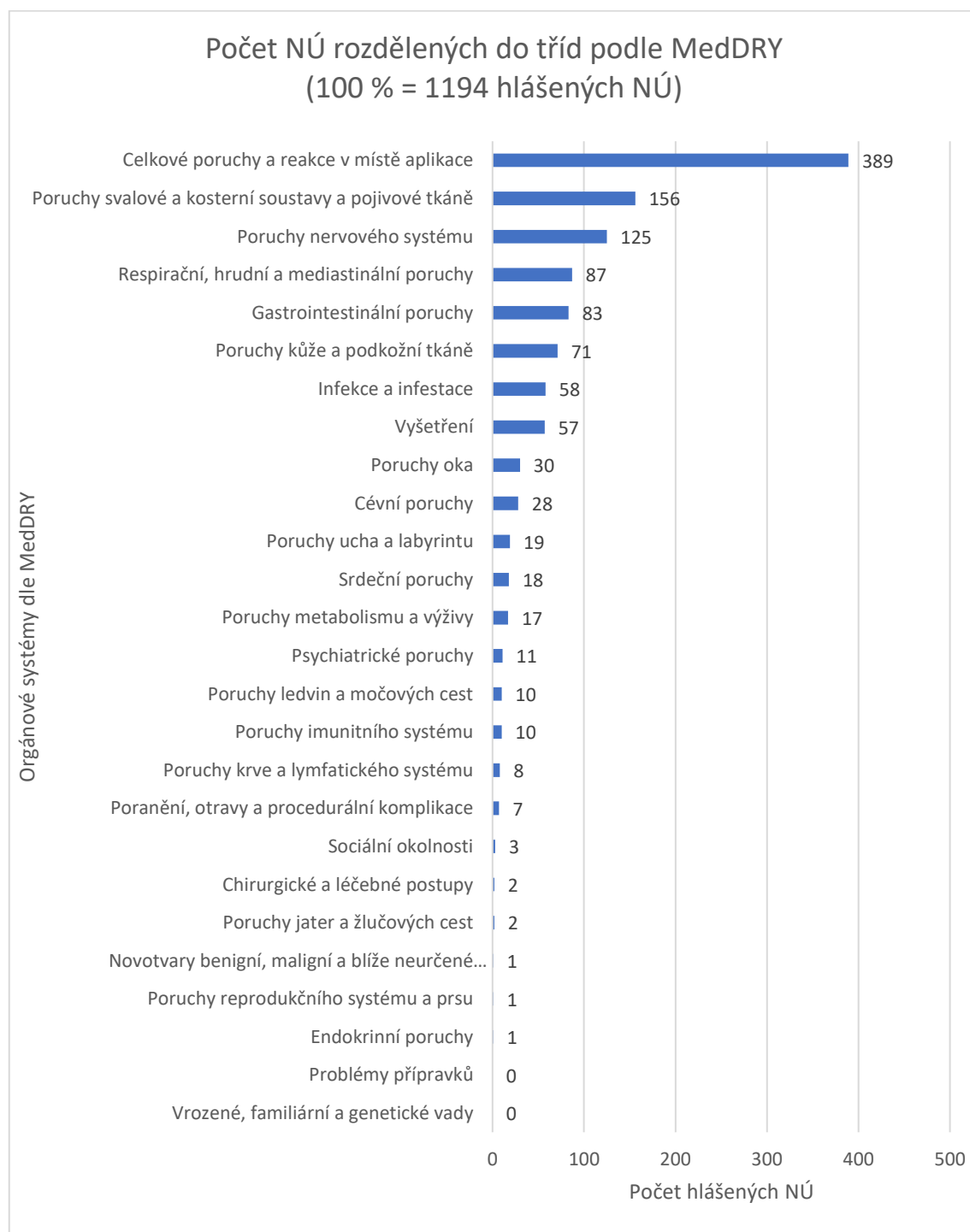
Graf 2: Počet hlášení podle typu vakcín proti chřipce v letech 2004–2017



Z Grafu 2 vyplývá, že nejvíce podezření na NÚ spadá na vakcíny PANDEMRIX, VAXIGRIP a INFLUVAC. Z 317 hlášení, bylo 151 hlášení NÚ na vakcínu PANDEMRIX, jedná se o 47,6 % z 317 hlášení. Vakcína VAXIGRIP se objevila v 89 hlášení (28,1 %, 89 z 317 hlášení) a vakcína INFLUVAC se vyskytovala v 40 hlášení (12,6 %, 40 z 317 hlášení).

Veškeré hlášená podezření na NÚ se zařadily do tříd orgánového systému dle lékařské terminologie MedDRA. Dohromady bylo hlášeno 1194 podezření na NÚ. (viz. Graf 3)

Graf 3: Počet NÚ rozdělených do orgánových systémů dle MedDRY



Nejčastěji se vyskytovaly podezření z NÚ, které spadaly do třídy „Celkových poruch a reakcí v místě aplikace“, v této skupině bylo hlášeno 389 NÚ (32,6 %, 389 z 1194 NÚ).

Dále se čteně vyskytovaly podezření z NÚ z orgánové třídy „Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně“, kde bylo hlášeno 156 NÚ (13,1 %, 156 z 1194 NÚ), z třídy „Poruchy nervového systému“, u kterého počet podezření na NÚ dosahoval 125 (10,5 %, 125 z 1194 NÚ), z třídy „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“, které zahrnovaly 87 podezření na NÚ (7,3 %, 87 z 1194 NÚ), z třídy „Gastrointestinální poruchy“, kde bylo hlášeno 83 podezření na NÚ (7 %, 83 z 1194 NÚ) a z třídy „Poruchy kůže a podkožní tkáně“, která obsahovala 71 podezření na NÚ (6 %, 71 z 1194 NÚ).

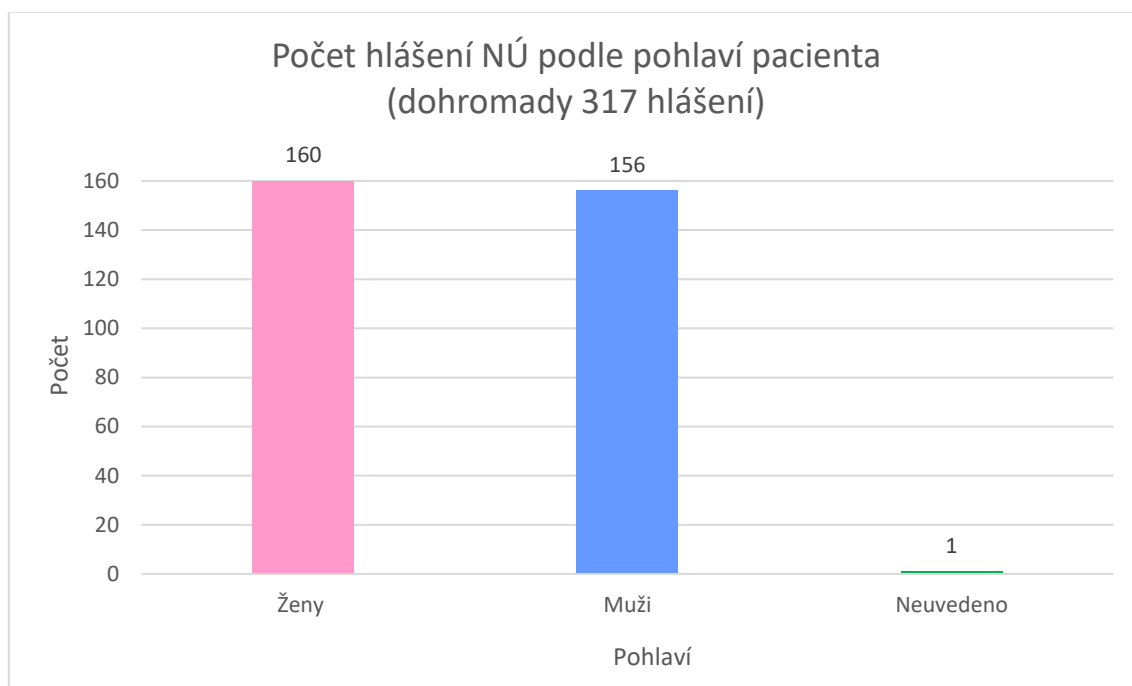
Pouze 1 podezření na NÚ (0,1 %, 1 z 1194 NÚ) byl hlášen u tříd „Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)“, „Poruchy reprodukčního systému a prsu“ a „Endokrinní poruchy“.

V orgánových systémech, které se týkaly „Problémů přípravků“ či „Vrozených, familiárních a genetických vad“ nebyl uveden žádný výskyt NÚ v daném období.

3.2.1.2 ZÁKLADNÍ INFORMACE O PACIENTOVI

Počet mužů a žen, u kterých se projevily NÚ, byl téměř srovnatelný, jak ukazuje *Graf 4*. U jednoho pacienta (0,3 %, 1 z 317) nebylo uvedeno pohlaví, proto je v *Grafu 4* popsán jako Neuvedeno. NÚ se objevily u 160 žen (50,5 %, 160 z 317) a 156 mužů (49,2 %, 156 z 317).

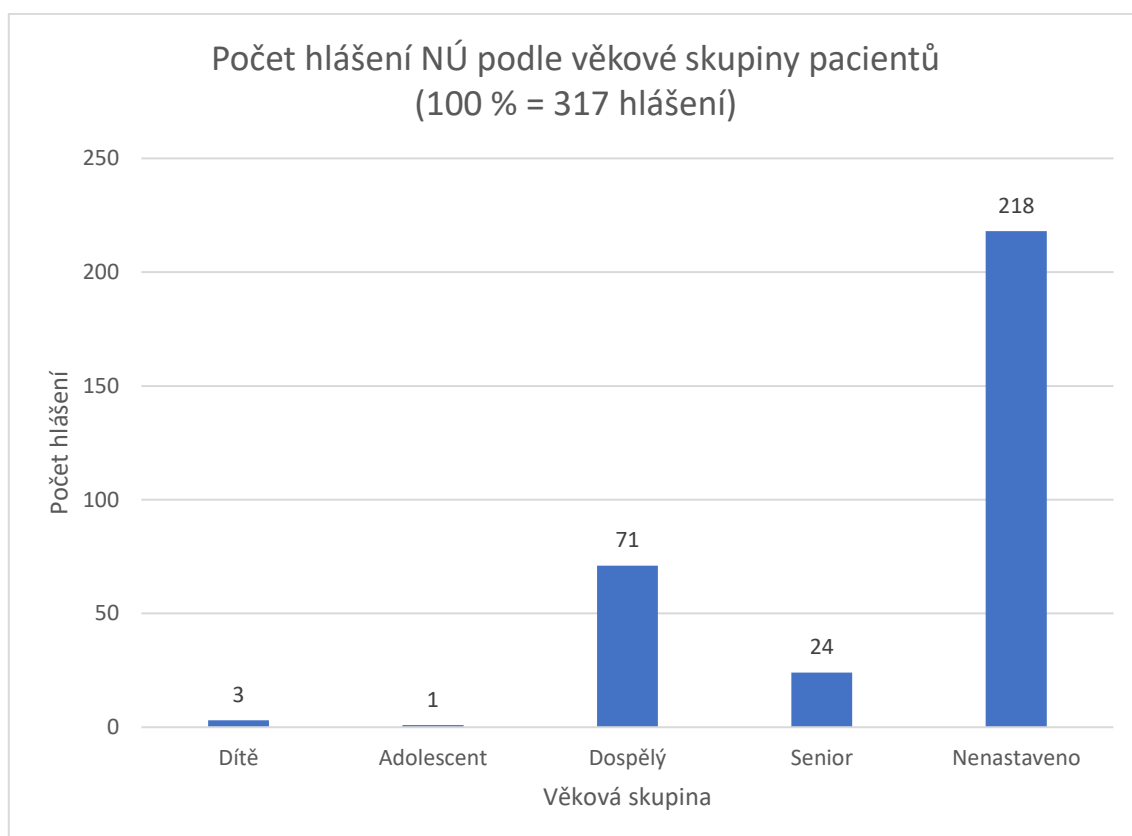
Graf 4: Počet hlášení NÚ podle pohlaví pacienta



Pacienti byli rozděleni do věkových skupin – děti, adolescenti, dospělí a senioři. Bohužel ve většině hlášení, jednalo se o 218 hlášení (68,8 %, 218 z 317 hlášení), nebyl pacient do věkové skupiny zařazen. V *Grafu 5*, proto pacienti, kteří nebyli zařazení v hlášeních do žádné věkové skupiny jsou uvedeni jako Nenastaveno.

Nejvíce hlášení bylo u dospělých, jednalo se o 71 hlášení (22,4 %, 71 z 317 hlášení). Nejméně hlášení bylo naopak u adolescentů, kde bylo 1 hlášení (0,3 %, 1 z 317 hlášení) a u dětí, kde byla 3 hlášení (1 %, 3 z 317 hlášení).

Graf 5: Počet hlášení NÚ podle věkové skupiny pacientů

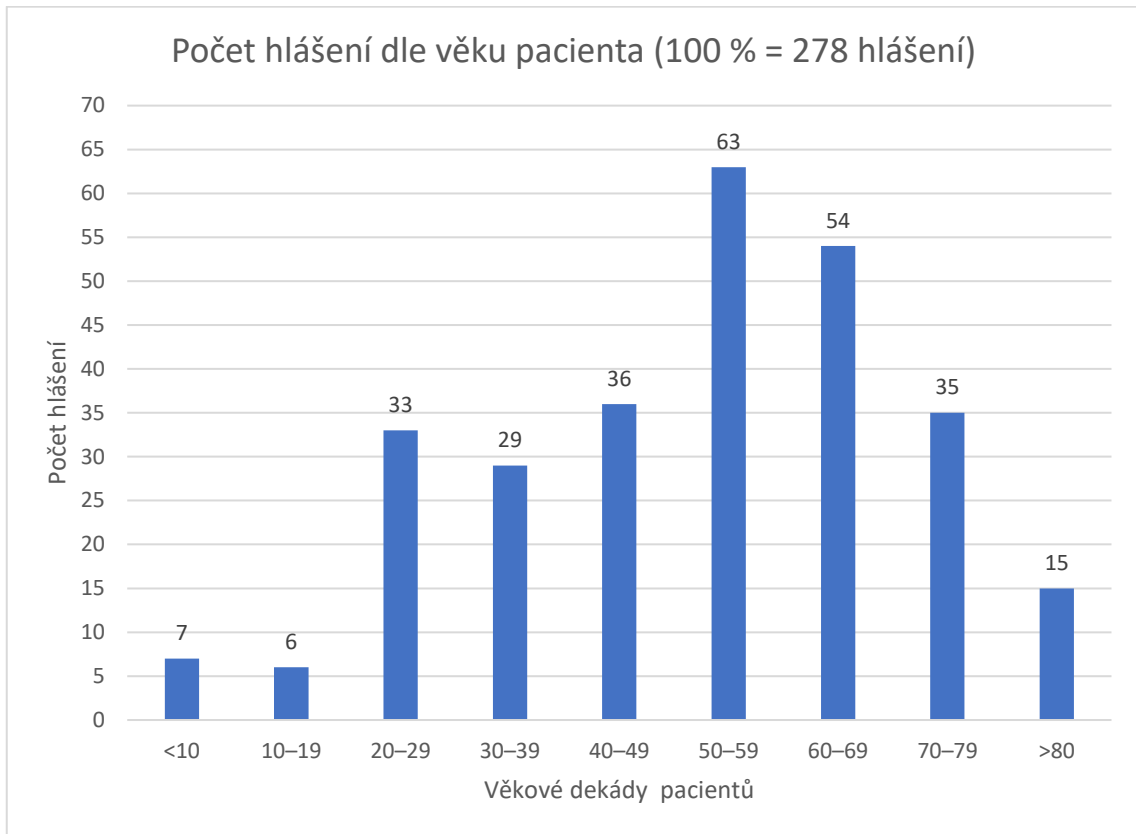


Očkování proti chřipce se provádí v jakémkoli věku, proto je věk pacientů velice rozmanitý. Nejvíce hlášení NÚ bylo u pacientů ve věku 57 let, jednalo se o 12 hlášení. Z 317 hlášení u 39 hlášení nebyl uvedený rok narození, proto se nedal věk pacienta vypočítat.

Graf 6 znázorňuje již dopočítaný věk pacientů, který je rozdělen podle jednotlivých věkových dekád. Z *Grafu 6* lze vyčíst, že u dětí a dospívajících do 19 let bylo hlášeno nejnižší množství NÚ. U dospělých pacientů nad 20 let můžeme sledovat vyšší nárůst NÚ, který u pacientů nad 30 let mírně klesl. U pacientů ve věku od 40 do 59 let míra NÚ rostla a byla na nejvyšší úrovni. Dále u pacientů ve věku 60 let a starší hlášení NÚ klesalo. Největší počet zaznamenaných NÚ byl u pacientů ve věku od 50 do 59 let.

V *Grafu 6* jsou uvedeni pacienti, u kterých se dal vypočítat věk. U 39 pacientů nebylo možné určit jejich věk a v *Grafu 6* tak nejsou uvedeni.

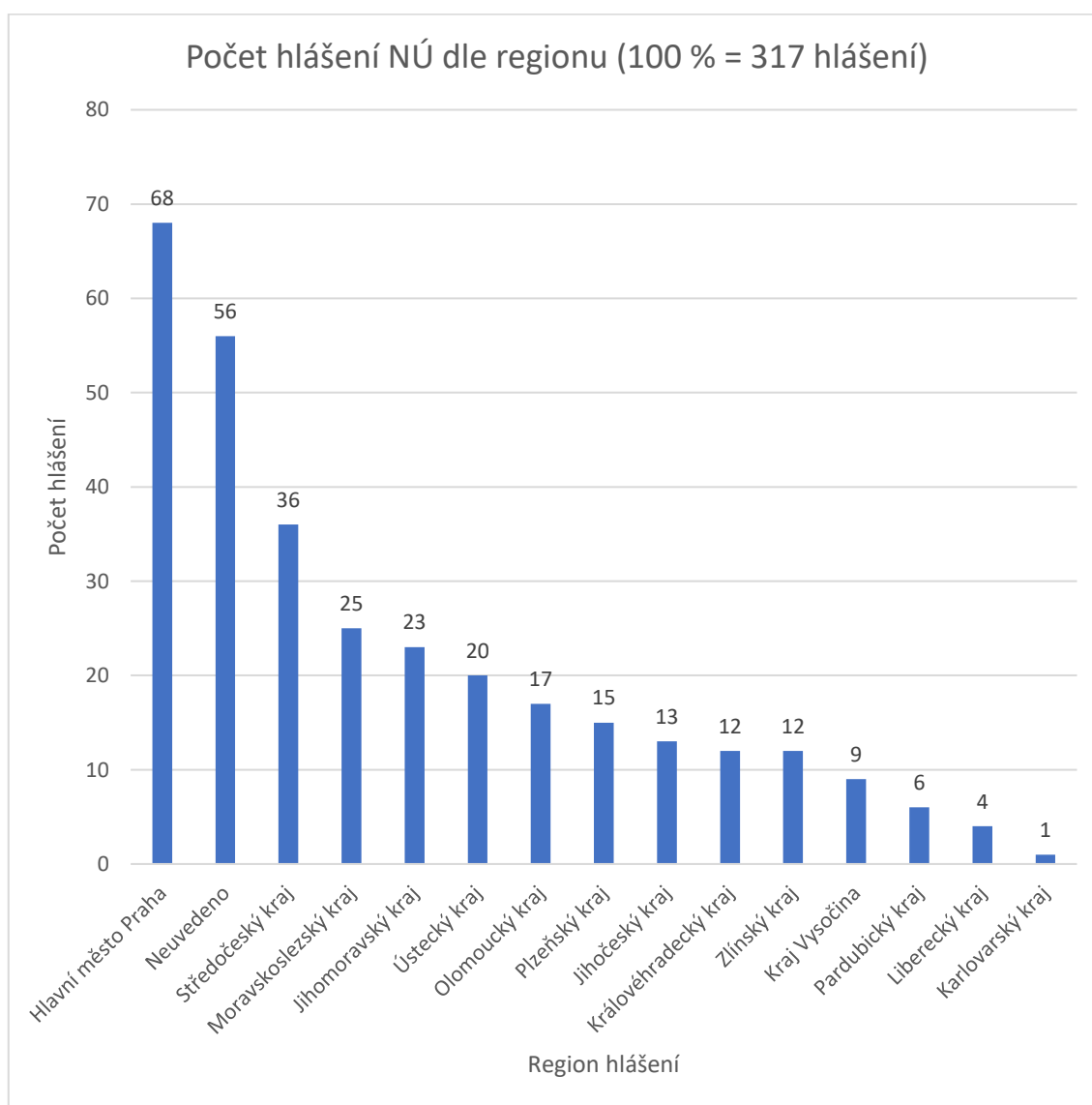
Graf 6: Počet hlášení dle věkových skupin pacienta



3.2.1.3 INFORMACE O REGIONU, VE KTERÉM BYL NÚ HLÁŠEN

Nejvíce podezření na NÚ bylo hlášeno z hlavního města Prahy, bylo zaznamenáno 68 hlášení NÚ (21,5 %, 68 z 317 hlášení). Z 317 hlášení u 56 hlášení na podezření z NÚ (17,7 %, 56 z 317 hlášení) nebyl uveden region, odkud hlášení pochází, proto je to v *Grafu 7* zaznamenáno jako Neuvedeno. Ve Středočeském kraji bylo hlášeno 36 podezření na NÚ (11,4 %, 36 z 317 hlášení), v Moravskoslezském kraji bylo hlášeno 25 podezření na NÚ (7,9 %, 25 z 317 hlášení), v Jihomoravském kraji bylo hlášeno 23 podezření na NÚ (7,3 %, 23 z 317 hlášení) a v Ústeckém kraji bylo nahlášeno 20 podezření na NÚ (6,3 %, 20 z 317 hlášení). Pouze 1 hlášení na podezření na NÚ (0,3 %, 1 z 317 hlášení) pocházelo z Karlovarského kraje. Hlášení NÚ z ostatních regionů v České republice je znázorněno v *Grafu 7*.

Graf 7: Počet hlášení podezření na NÚ dle regionu, ve kterém došlo k hlášení

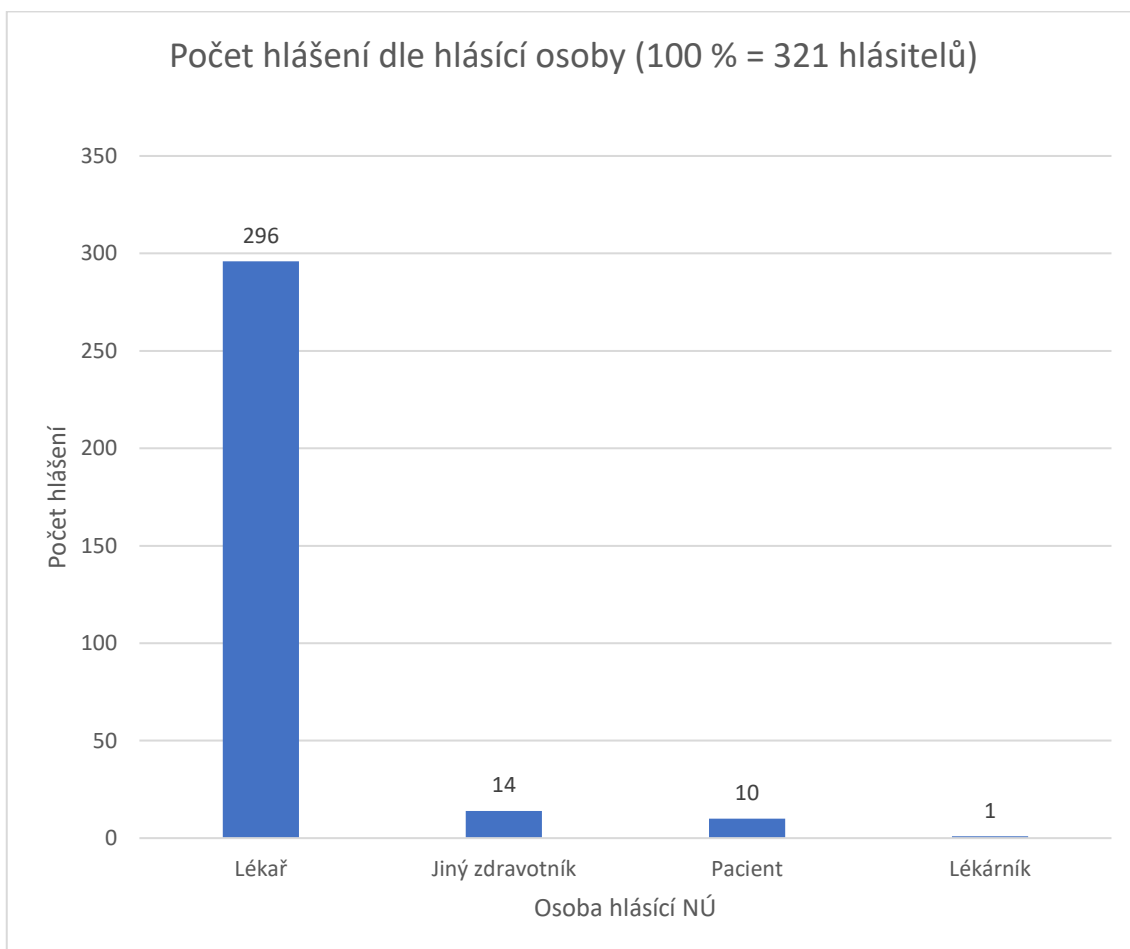


3.2.1.4 ZÁKLADNÍ INFORMACE O HLÁSÍCI OSOBE A JEJÍ ODBORNOSTI

Počet hlásících osob byl vyšší než počet hlášení podezření na NÚ. Důvod byl ten, že jeden případ mohlo hlásit více osob.

Ve většině případů, podal hlášení lékař nebo jiný zdravotník. Jednalo se o 296 lékařů (92,2 %, 296 z 321 hlásících osob) a 14 jiných zdravotníků (4,4 %, 14 z 321 hlásících osob). Dále podalo hlášení 10 pacientů (3,1 %, 10 z 321 hlásících osob) a 1 lékárník (0,3 %, 1 z 321 hlásících osob). (viz *Graf 8*)

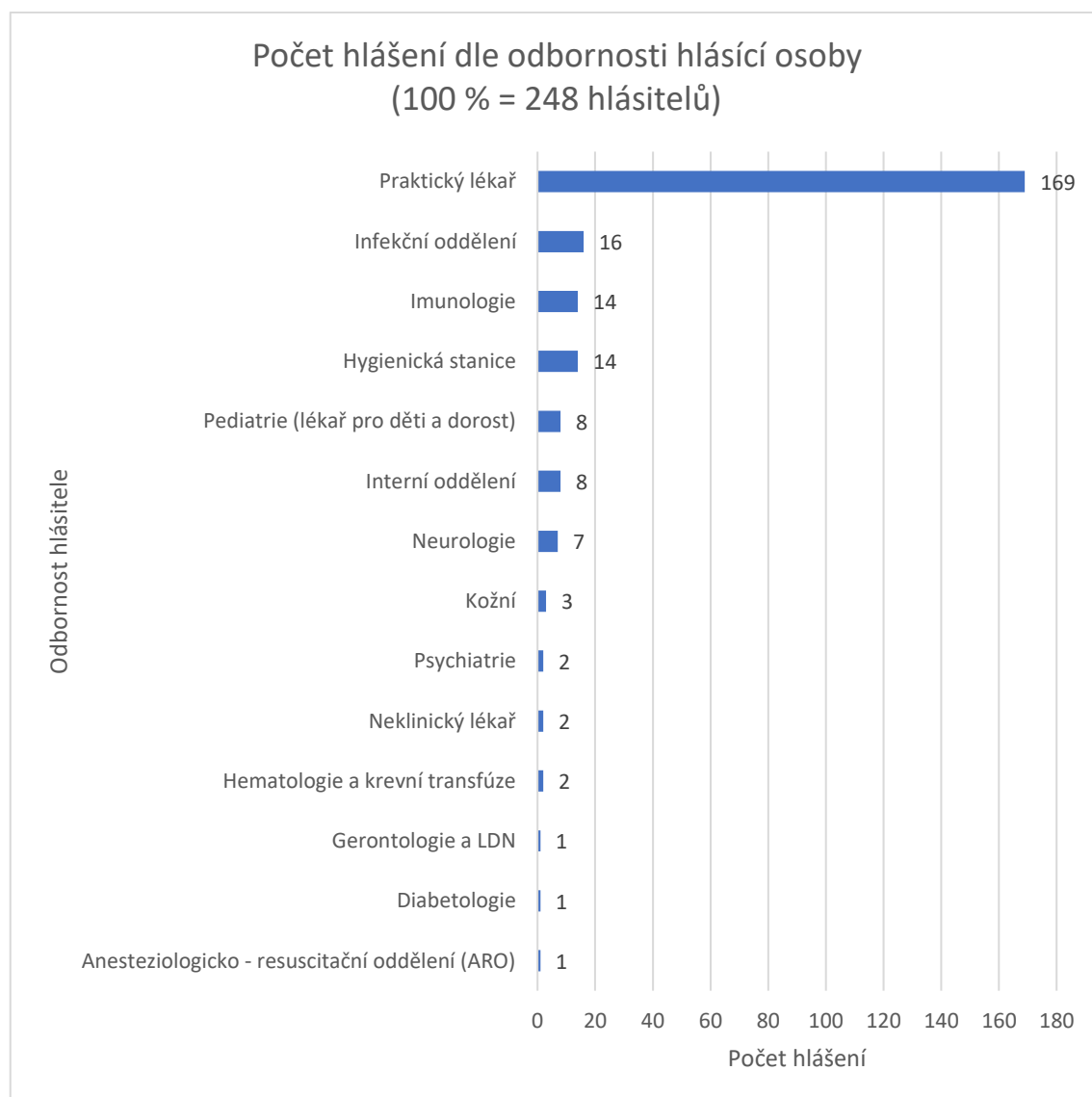
Graf 8: Počet hlášení dle hlásící osoby



Nutno je uvést, že u 62 zdravotníků, nebyla uvedena odbornost a v *Grafu 9*, tak nejsou vyobrazeni. Dále v *Grafu 9* nejsou vyobrazeni pacienti (10) a lékárník (1). V *Grafu 9* je popsáno 248 hlásících osob.

Ve velké většině pocházelo hlášení od Praktických lékařů, jednalo se o 169 hlášení (68,2 %, 169 z 248 hlásitelů). Méně pak přicházely hlášení od lékařů Infekčních oddělení – 16 hlášení (6,5 %, 16 z 248 hlásitelů). Stejný počet hlášení pocházel z oddělení Imunologie a z Hygienických stanic, jednalo se o 14 hlášení (5,7 %, 14 z 248 hlásitelů). 1 hlášení (0,4 %, 1 z 248 hlásitelů) uvedly oddělení Gerontologie a LDN, oddělení Diabetologie a Anesteziologicko – resuscitační oddělení. Počty hlášení u jednotlivých odborností hlásících osob jsou zobrazeny v *Grafu 9*.

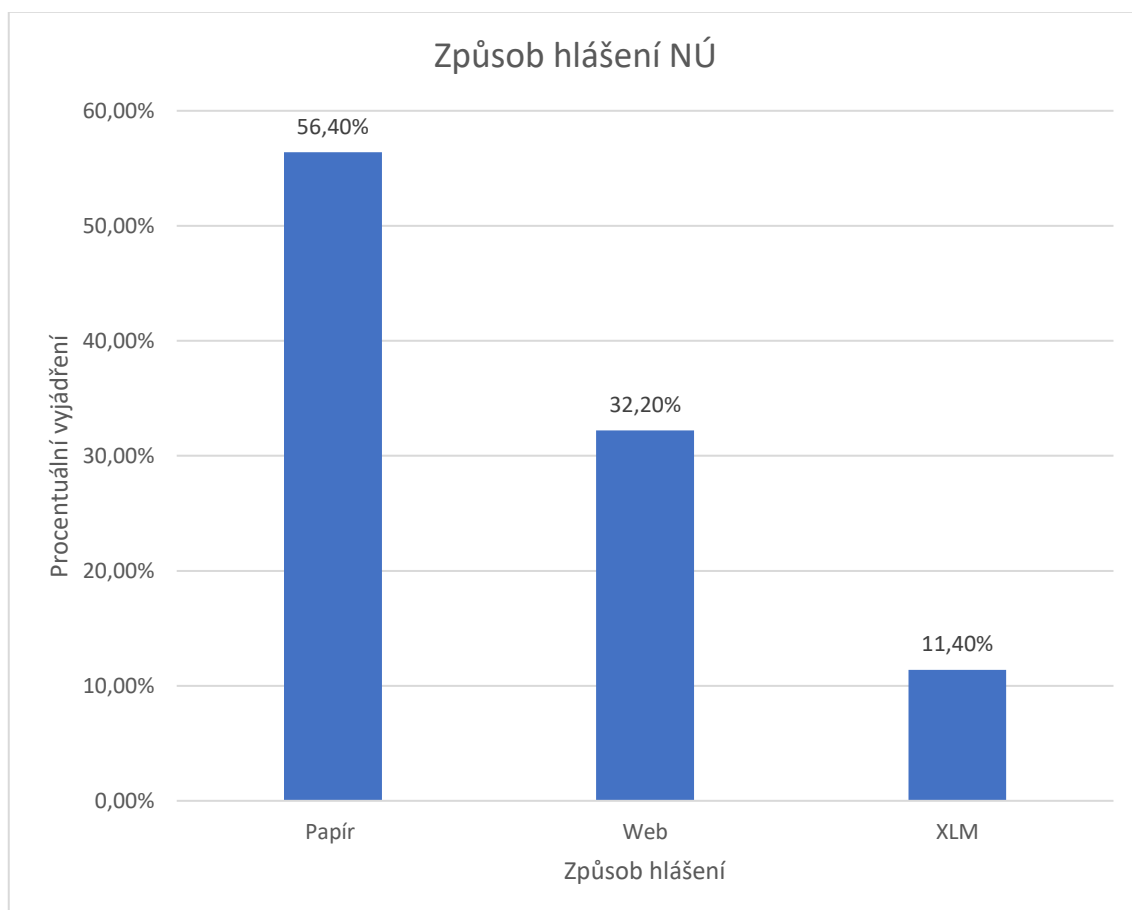
Graf 9: Počet hlášení dle odbornosti hlásící osoby



3.2.1.5 INFORMACE O ZPŮSOBU HLÁŠENÍ

Nejvíce hlášení bylo podáno ve formě papírového formuláře, jednalo se o 179 hlášení (56,4 %, 179 z 317 hlášení). Pomocí webového formuláře bylo vyplněno 102 formulářů (32,2 %, 102 z 317 hlášení). Nejméně pak bylo hlášení, která byla zaslána pomocí dokumentu ve formátu XLM, bylo to 36 hlášení (11,4 %, 36 z 317 hlášení), viz. *Graf 10*.

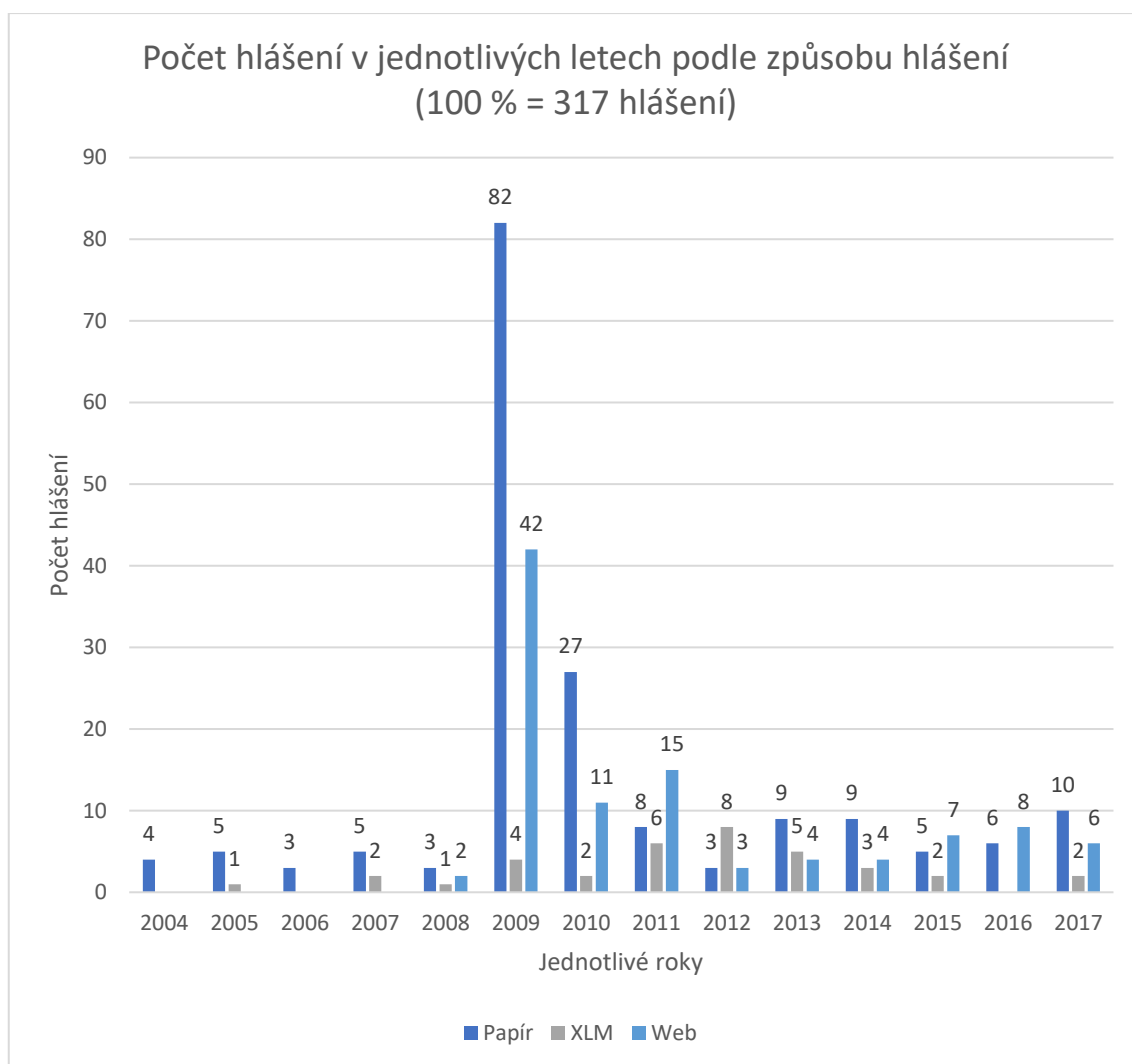
Graf 10: Způsob hlášení NÚ



Ve většině roků převažuje hlášení pomocí papírového formuláře. Výjimkou jsou roky 2011, 2015 a 2016, ve kterých převažovala elektronická hlášení pomocí webového formuláře a v roce 2012, ve kterém převažovalo elektronické hlášení v podobě dokumentu ve formátu XLM. V roce 2009 bylo oznámeno 128 hlášení (40,4 %, 128 z 317 hlášení), hlášení byla nejčastěji v papírové podobě a jednalo se o 82 hlášení (64,1 %, 82 z 128 hlášení).

Počet hlášení v jednotlivých letech dle způsobu hlášení nám přibližuje *Graf 11*.

Graf 11: Počet hlášení v jednotlivých letech podle způsobu hlášení NÚ



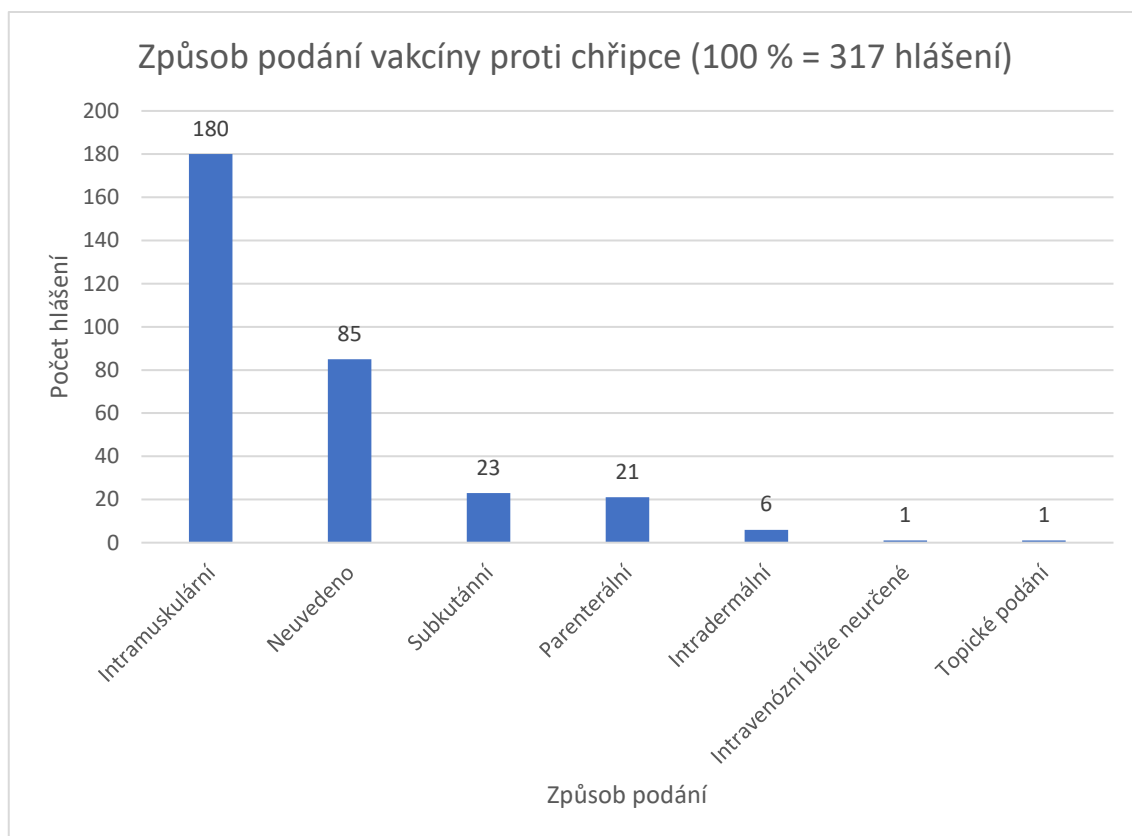
3.2.1.6 INFORMACE O CESTĚ PODÁNÍ

Nejfrekventovanější aplikací vakcín proti chřipce bylo intramuskulárním podáním, počet aplikací byl 180 (56,8 %, 180 z 317 hlášení). V 85 hlášení (26,8 %, 85 z 317 hlášení) nebyl způsob podání uveden, v *Grafu 12* jsou tato hlášení popsána jako Neuedeno. Ve 23 hlášeních (7,3 %, 23 z 317 hlášení) byla vakcína podána subkutánně.

Poslední vhodná aplikace je intradermální podání, které bylo hlášeno šestkrát (1,9 %, 6 z 317 hlášení).

Intravenózní podání vakcíny proti chřipce by vůbec nemělo být aplikováno, ale z *Grafu 12* lze vidět, že vakcína v 1 hlášení byla podána intravenózně, ale není to blíže určeno.

Graf 12: Hlášení NÚ podle způsobu aplikace vakcín proti chřipce



3.2.1.7 INFORMACE O ZÁVAŽNOSTI NÚ

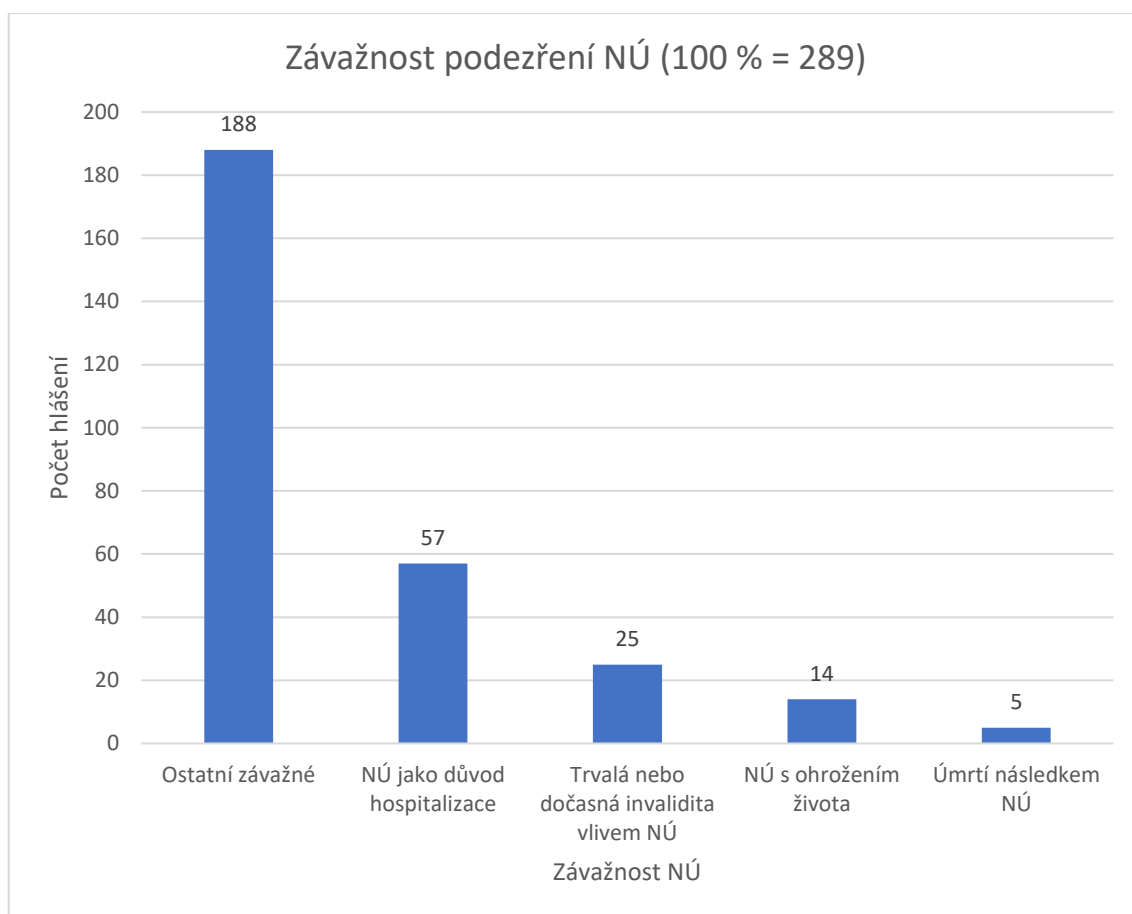
Celkem v letech 2004–2017 bylo oznámeno 228 hlášení (71,9 %, 228 z 317 hlášení), která byla považovaná za závažná. V 228 závažných hlášení bylo zaznamenáno 289 závažných nežádoucích reakcí, které mohla vyvolat aplikovaná vakcína proti chřipce, ale v mnoha hlášení pacienti byli léčeni i dalšími léky, které proto také mohou být podezřelé ze vzniku NÚ. Závažné NÚ tvořily více než jednu polovinu, téměř tři čtvrtiny ze všech hlášení.

Jako závažné NÚ se považují ty, které jsou **podezřelé z úmrtí pacienta**, nebo **NÚ**, které jsou **schopny ohrozit život**. Dále se jedná o **NÚ**, které jsou **podezřelé ze vzniku dočasné nebo trvalé invalidity**. Další skupinou jsou **NÚ**, které mohou být **důvodem hospitalizace** pacienta. A NÚ, které nepatří ani do jedné z vyjmenovaných skupin, ale jsou brány jako závažné nežádoucí účinky jsou v *Grafu 13* popsány jako **Ostatní závažné**.

Nejčastěji se v závažných hlášení vyskytovala kategorie označovaná jako Ostatní závažné NÚ, jednalo se o 188 NÚ. (65,1 %, 188 z 289).

57 (19,7 %, 57 z 289) závažných NÚ vedl k hospitalizaci pacienta. Ve 25 případech (8,7 %, 25 z 289) hlášení NÚ došlo ke vzniku dočasné nebo trvalé invalidity pacienta, příkladem takového NÚ je upoutání pacienta na lůžko. Ve 14 hlášení (4,9 %, 14 z 289) bylo hlášeno ohrožení života pacienta. V 5 hlášení (1,7 %, 5 z 289) byly NÚ podezřelé z úmrtí pacienta.

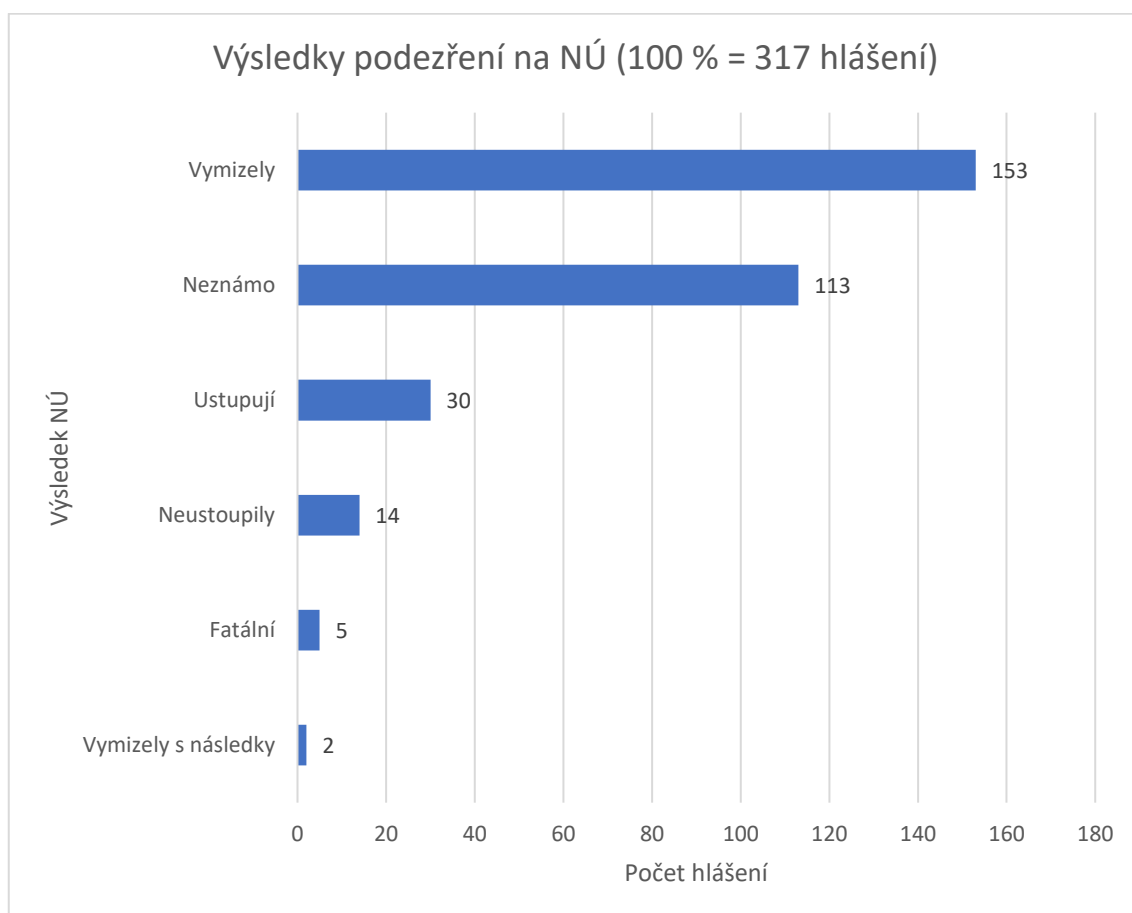
Graf 13: Závažnost podezření na vznik NÚ po aplikaci vakcíny proti chřipce



3.2.1.8 INFORMACE O VÝSLEDKÁCH PODEZŘENÍ NA NÚ

Graf 14 charakterizuje data, která popisují důsledky NÚ. Téměř u poloviny hlášení došlo k vymizení NÚ. NÚ vymizely v 153 hlášení (48,3 %, 153 z 317 hlášení). Ve 113 hlášení (35,7 %, 113 z 317 hlášení) nebyl výsledek NÚ znám, proto v *Grafu 14* jsou tyto hlášení uvedeny jako Neznámo. Ve 30 hlášení (9,5 %, 30 z 317 hlášení) byly NÚ na ústupu. U 14 hlášení (4,4 %, 14 z 317 hlášení) NÚ neustoupily. 5 hlášení (1,6 %, 5 z 317 hlášení) na podezření z NÚ byly fatální a vedly ke smrti pacienta. NÚ, které byly uvedeny ve dvou hlášení (0,6 %, 2 z 317 hlášení) vymizely, ale s následky.

Graf 14: Výsledky podezření na vznik NÚ



3.2.1.9 NEJČASTĚJI SE OBJEVUJÍCÍ NÚ

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

V orgánové třídě „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ se vyskytovalo 389 NÚ. Nejčastěji byla v této třídě hlášena horečka, jednalo se o 65 hlášení (16,7 %, 65 z 389 NÚ). Další hojně hlášené NÚ byly bolest v místě injekce (vpichu) 40 hlášení (10,3 %, 40 z 389 NÚ) a únava 31 hlášení (8 %, 31 z 389 NÚ). Další časté NÚ můžeme sledovat v *Tabulce 1*.

Tabulka 1: Nejčastější NÚ v orgánové třídě „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Nahlášený NÚ	Počet hlášení	Procenta
Horečka	65	16,7 %
Bolest v místě injekce (vpichu)	40	10,3 %
Únava	31	8 %
Zimnice	28	7,2 %
Celková slabost	28	7,2 %
Příznaky podobající se chřipce	25	6,4 %
Třesavka	20	5,1 %
Celkem NÚ v této orgánové třídě	389	100 %

Další NÚ, které nejsou v *Tabulce 1* zobrazené nebyly tak časté, jednalo se o reakce v místě injekce, jako je zarudnutí, edém, svědění či erytém. Dále se objevovaly NÚ jako jsou otoky různých částí těla a pocity mrazení, vyčerpání, nebo malátnosti.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

V orgánové třídě „Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně“ se vyskytuje 156 podezření na NÚ. Nejčastěji byly v této třídě hlášeny bolesti svalů a bolesti kloubů, v obou případech se jednalo o 44 hlášení (28,2 %, 44 z 156 NÚ). Další časté NÚ můžeme sledovat v *Tabulce 2*.

Tabulka 2: Nejčastější NÚ v orgánové třídě „Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně“, které se v hlášení vyskytovaly alespoň třikrát

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Nahlášený NÚ	Počet	Procenta
Bolesti svalů	44	28,2 %
Bolesti kloubů	44	28,2 %
Svalová slabost	5	3,2 %
Bolest zad	3	1,9 %
Celkem NÚ v této orgánové třídě	156	100 %

Dalšími, ne tak často hlášenými NÚ, byly bolest kostí, ztuhlost šíje, osteoporóza, artritida, nebo svalové křeče.

Poruchy nervového systému

V orgánové třídě „Poruchy nervového systému“ se vyskytuje 125 NÚ. Nejčastěji byla v této třídě hlášena bolest hlavy, jednalo se o 29 hlášení (23,2 %, 29 z 125 NÚ). Další časté NÚ jsou uvedeny v *Tabulce 3*, která je uvedena níže.

Tabulka 3: Nejčastější NÚ v orgánové třídě „Poruchy nervového systému“, které se v hlášení vyskytly alespoň čtyřikrát

Poruchy nervového systému		
Nahlášený NÚ	Počet hlášení	Procenta
Bolest hlavy	29	23,2 %
Závrať	14	11,2 %
Třes	6	4,8 %
Ospalost	4	3,2 %
Guillain Barre syndrome	4	3,2 %
Celkem NÚ v této orgánové třídě	125	100 %

Dalšími méně častými hlášenými NÚ byly mravenčení, brnění, necitlivost prstů, pocit na omdlení, poruchy paměti či řeči a další.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

V orgánové třídě „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“ se vyskytuje 87 NÚ. Nejčastěji byl v této třídě hlášen kašel, jednalo se o 21 hlášení (24,1 %, 21 z 87 NÚ), dalším častým NÚ byla dušnost, která byla hlášená devatenáctkrát (21,8 %, 19 z 87 NÚ). Další NÚ jsou uvedené v *Tabulce 4*, která je níže.

Tabulka 4: Nejčastější NÚ v orgánové třídě „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“, které se v hlášení vyskytly alespoň třikrát

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Nahlášený NÚ	Počet	Procenta
Kašel	21	24,1 %
Dušnost	19	21,8 %
Rýma	4	4,6 %
Bolest v krku	3	3,5 %
Celkem NÚ v této orgánové třídě	87	100 %

Dalšími méně častými hlášenými NÚ byly kýčání, chraptot, zahlenění, pálení v krku, nebo astmatický záchvat a další.

Gastrointestinální poruchy

V orgánové třídě „Gastrointestinální poruchy“ se vyskytuje 83 NÚ. Nejčastěji byla v této třídě hlášena nevolnost, jednalo se o 20 hlášení (24,1 %, 20 z 83 NÚ). Dalšími hojně zastoupenými NÚ byl průjem, který se vyskytoval ve 13 hlášeních (15,7 %, 13 z 83 NÚ) a zvracení, které bylo hlášeno dvanáctkrát (14,5 %, 12 z 83 NÚ) viz. *Tabulka 5*.

Tabulka 5: Nejčastější NÚ v orgánové třídě „Gastrointestinální poruchy“

Gastrointestinální poruchy		
Nahlášený NÚ	Počet hlášení	Procenta
Nevolnost	20	24,1 %
Průjem	13	15,7 %
Zvracení	12	14,5 %
Celkem NÚ v této orgánové třídě	83	100 %

Dalšími méně častými hlášenými NÚ byly bolest břicha, břišní křeče, suchá ústa, stomatitida, otok rtu, jazyka či dásně a další.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

V orgánové třídě „Poruchy kůže a podkožní tkáň“ se vyskytuje 71 NÚ. Nejčastěji se opakujícím NÚ bylo pocení, jednalo se o 10 hlášení (14,1 %, 10 z 71 NÚ). Dalšími častějšími NÚ byly makulopapulózní vyrážka 6 hlášení (8,5 %, 6 z 71 NÚ) a pruritus a kopřivka, v obou případech se jednalo o 4 hlášení (5,6 %, 4 z 71 NÚ), zobrazené v *Tabulce 6*, která se nachází níže.

Tabulka 6: Nejčastější NÚ v orgánové třídě „Poruchy kůže a podkožní tkáň“, které se v hlášení vyskytly alespoň čtyřikrát

Poruchy kůže a podkožní tkáň		
Nahlášený NÚ	Počet	Procenta
Pocení	10	14,1 %
Makulopapulózní vyrážka	6	8,5 %
Pruritus	4	5,6 %
Kopřivka	4	5,6 %
Celkem NÚ v této orgánové třídě	71	100 %

Dalšími méně frekventovanými NÚ byly svědění, puchýřky, alergická dermatitida, vezikulózní vyrážka a jiné.

Infekce a infestace

V orgánové třídě „Infekce a infestace“ se vyskytuje 58 NÚ. Nejčastěji se vyskytující NÚ byla chřipka, jednalo se o 12 hlášení (20,7 %, 12 z 58 NÚ). Dalšími, ne tak častými, NÚ byly chřipkový syndrom, viróza, nachlazení, zánět spojivek, bronchitida, pneumonie, či bakteriální superinfekce.

Vyšetření

V orgánové třídě „Vyšetření“ se vyskytuje 57 NÚ. Nejčastěji se vyskytuje NÚ zvýšená tělesná teplota, která se vyskytuje v 40 hlášení, což je 70,2 % (40 z 57 NÚ).

Další hlášené NÚ byly hlášeny minoritně, jednalo se o zvýšené jaterní enzymy, CRP (C – reaktivní protein) zvýšené, zvýšený pulz, zvýšený troponin, pokles krevního tlaku, nebo abnormální EEG (elektroencefalografie) a jiné.

Poruchy oka

V orgánové třídě „Poruchy oka“ se vyskytuje 30 NÚ. 3 hlášení (10 %, 3 z 30 NÚ) na podezření ze vzniku NÚ se týkala rozmazaného vidění. Mezi další hlášené NÚ patřily slzení očí, bolest oka, porucha zraku, zákal sklivce, nebo otok očního víčka a další NÚ.

Cévní poruchy

V orgánové třídě „Cévní poruchy“ se vyskytuje 28 NÚ. Nejčastěji byla hlášena hypertenze, jednalo se o 8 hlášení (28,6 %, 8 z 28 NÚ), dalším častým NÚ byla hypotenze, která byla hlášena sedmkrát (25 %, 7 z 28 NÚ), celkem častý byl i výskyt hematomu, hlášen byl třikrát (10,7 %, 3 z 28 NÚ). Tyto NÚ jsou znázorněny v *Tabulce 7*.

Tabulka 7: Nejčastější NÚ v orgánové třídě „Cévní poruchy“, které se v hlášení vyskytly alespoň třikrát

Cévní poruchy		
Nahlášený NÚ	Počet	Procenta
Hypertenze	8	28,6 %
Hypotenze	7	25 %
Hematom	3	10,7 %
Celkem NÚ v této orgánové třídě	28	100 %

Dalšími málo frekventovanými NÚ byly zrudnutí obličeje, návaly horka, chladná akra končetin, cyanóza, oběhový kolaps a další.

Poruchy ucha a labyrintu

V orgánové třídě „Poruchy ucha a labyrintu“ se vyskytovalo 19 NÚ. NÚ v této skupině byly vertigo, točení hlavy, pocit zalehlého ucha, tinnitus, zvuky v hlavě, nedoslýchavost či porucha sluchu a další.

Srdeční poruchy

V orgánové třídě „Srdeční poruchy“ se vyskytovalo 18 NÚ. Nejčastěji byl hlášený NÚ tachykardie, která byla hlášena čtyřikrát (22,2 %, 4 z 18 NÚ).

Další NÚ, které byly hlášeny jsou palpitace, fibrilace síní, poruchy srdeční chlopně, myokarditida, selhání srdce, srdeční zástava a další.

Poruchy metabolismu a výživy

V orgánové třídě „Poruchy metabolismu a výživy“ se vyskytovalo 17 NÚ. Nejčastěji byla hlášena nechut' k jídlu, která byla hlášena osmkrát (47,1 %, 8 z 17 NÚ).

Další NÚ, které byly minoritně hlášeny, byly diabetes, hyperglykémie, diabetická komplikace, dehydratace, nebo metabolická porucha a další.

Psychiatrické poruchy

V orgánové třídě „Psychiatrické poruchy“ se vyskytovalo 11 NÚ. Jednalo se o NÚ, které se vyskytovaly jednotlivě. Příkladem jsou dezorientace, zmatenost, apatie, nespavost, duševní nepohoda, afektivní porucha, nebo porucha komunikace.

Ostatní orgánové třídy

Ostatní orgánové třídy „Poruchy imunitního systému“, „Poruchy ledvin a močových cest“, „Poruchy krve a lymfatického systému“, „Poranění, otravy a procedurální komplikace“, „Sociální okolnosti“, „Poruchy jater a žlučových cest“, „Chirurgické a léčebné postupy“, „Endokrinní poruchy“, „Poruchy reprodukčního systému a prsu“ a „Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)“ obsahovaly hlášení, která se týkala malého počtu NÚ. Jednalo se o 10 NÚ a méně.

Za zmínku stojí orgánová třída „Poruchy imunitního systému“, u které se vyskytovalo 10 NÚ. Nejčastěji byla hlášená alergická reakce, která byla hlášena šestkrát (60 %, 6 z 10 NÚ). Dalším hlášeným NÚ byla alergie na vakcínu, která byla hlášena dvakrát (20 %, 2 z 10 NÚ).

Tabulka 8: Nejčastější NÚ v orgánové třídě „Poruchy imunitního systému“, které se v hlášení vyskytly alespoň dvakrát

Poruchy imunitního systému		
Nahlášený NÚ	Počet hlášení	Procenta
Alergická reakce	6	60 %
Alergie na vakcínu	2	20 %
Celkem NÚ v této orgánové třídě	10	100 %

V orgánových třídách „Problémy přípravků“ a „Vrozené, familiární a genetické vady“ nebyl hlášen za celé období žádný NÚ.

3.2.1.10 OČEKÁVATELNOST NÚ

Jako očekávané NÚ označujeme takové NÚ, které se vyskytují v souhrnu údajů o léčivém přípravku.

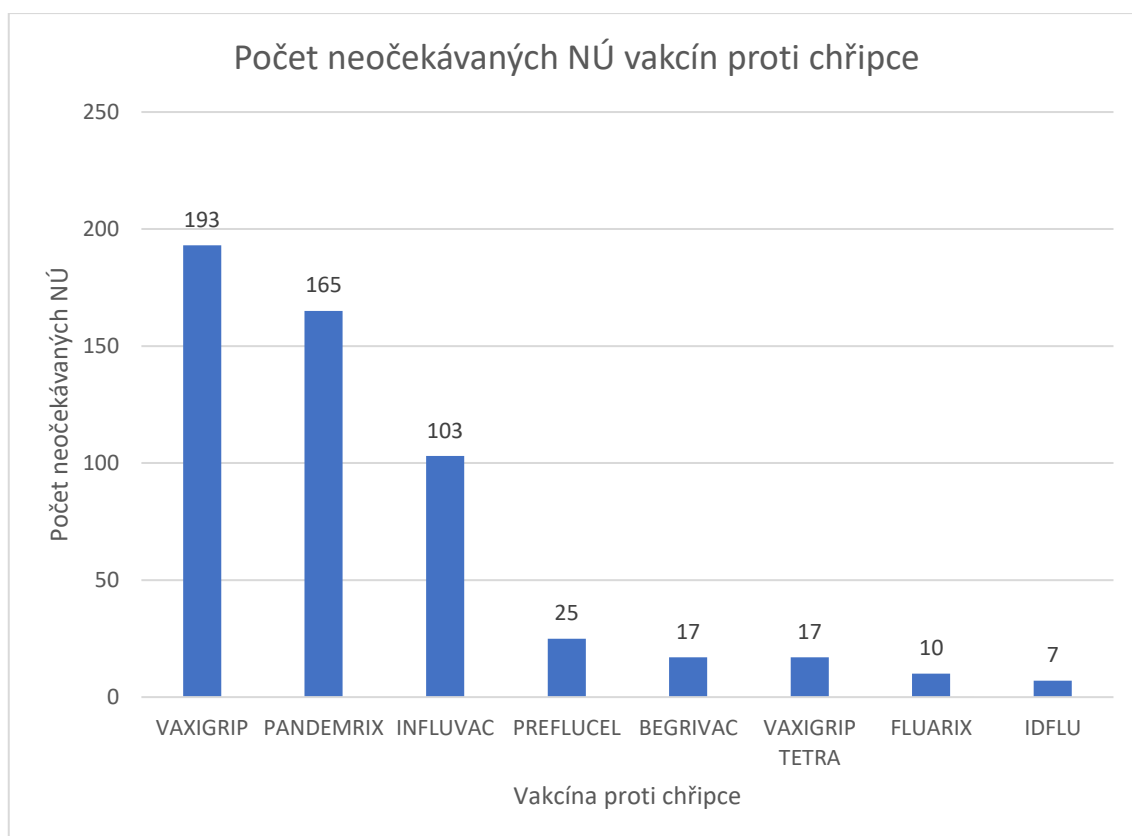
V této části diplomové práce jsem porovnávala hlášená podezření na NÚ s NÚ, které byly popsány v SmPC daných vakcín proti chřipce. Pokud se NÚ vyskytoval v hlášení, ale nebyl popsán v SmPC, považovala jsem ho za neočekávaný NÚ. Pokud se některé neočekávané NÚ u dané vakcíny opakovaly, byly vloženy do tabulky.

Vzhledem k sběru dat od roku 2004 do roku 2017 došlo k obměnám vakcín proti chřipce a většina vakcín se dnes již nevyužívá.

Neočekávané NÚ byly zkoumané v 317 hlášeních, ve kterých bylo celkem nahlášeno 1194 podezření ze vzniku NÚ. Ze zkoumaných 1194 NÚ se 657 NÚ (55 %, 657 z 1194 NÚ) vyskytovalo v SmPC jednotlivých vakcín proti chřipce. Téměř polovina NÚ byla neočekávaná, jednalo se o 537 podezření z NÚ (45 %, 537 z 1194 NÚ), které se nevyskytovaly v SmPC daných vakcín.

Neočekávané NÚ se zkoumaly u 8 vakcín proti chřipce. Nejvyšší počet neočekávaných NÚ se vyskytl u vakcíny VAXIGRIP, jednalo se o 193 NÚ (35,9 %, 193 z 537 neočekávaných NÚ). Následovala vakcína PANDEMRIX, u které bylo objeveno 165 neočekávaných NÚ (30,7 %, 165 z 537 neočekávaných NÚ). U vakcíny INFLUVAC se objevilo 103 neočekávaných NÚ (19,2 %, 103 z 537 neočekávaných NÚ). Menší množství neočekávaných NÚ byl zaznamenán u vakcín PREFLUCEL, u které bylo zaznamenáno 25 neočekávaných NÚ (4,7 %, 25 z 537 neočekávaných NÚ) a u vakcín BEGRIVAC a VAXIGRIP TETRA bylo u obou zaznamenáno 17 neočekávaných NÚ (3,2, 17 z 537 neočekávaných NÚ). Nejméně neočekávaných NÚ bylo nalezeno u vakcíny IDFLU, u které bylo objeveno 7 neočekávaných NÚ (1,3 %, 7 z 537 neočekávaných NÚ). (viz. *Graf 15*)

Graf 15: Počet neočekávaných NÚ u jednotlivých vakcín proti chřipce (537 NÚ = 100 %)



Neočekávané NÚ u jednotlivých vakcín proti chřipce, které se v hlášení objevily alespoň dvakrát, budou uvedeny v následujících *Tabulkách 9–15*. Neočekávané NÚ byly zjištěny porovnáním s SmPC, které byly získány z webové stránky: <https://www.vakciny.net/> a jednotlivé SmPC jsou uvedeny v kapitole 9 LITERATURA. (50, 66-73)

Vakcína VAXIGRIP

U vakcíny VAXIGRIP bylo nalezeno 193 podezření na neočekávané NÚ. Nejčastěji se u vakcíny VAXIGRIP objevoval neočekávaný NÚ celková slabost patřící do orgánové třídy „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“, která se v hlášení vyskytla šestkrát (3,1 %, 6 z 193 neočekávaných NÚ). Dalšími neočekávanými NÚ v orgánové třídě „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“, jsou otoky různých částí těla, v tabulce jsou uvedeny otoky paže. Dalšími častými neočekávanými NÚ z orgánové třídy „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“ byl kašel 5 hlášení na neočekávaný NÚ (2,6 %, 5 z 193 neočekávaných NÚ) a dušnost 4 hlášení na neočekávaný NÚ a rýma 3 hlášení, dalšími NÚ v této orgánové třídě, která nejsou uvedena v tabulce jsou bolest v krku, pálení v krku, zahlenění, bronchospasmus, nebo plicní embolie. Dále byla čtyřikrát hlášena chřipka, pravděpodobně došlo k selhání vakcinace, nebo nedostatečné vytvoření imunitních protilátek. Časté byly neočekávané NÚ v orgánové třídě „Porucha oka“, kde

bylo třikrát hlášeno rozmazané vidění, oční edém a oční erytém, sklivcové opacity a uveitida.

Tabulka 9: Přehled neočekávaných NÚ u vakcíny VAXIGRIP, které se vyskytly alespoň dvakrát

VAXIGRIP		
Neočekávané NÚ	Počet	Procenta
Celková slabost	6	3,1 %
Kašel	5	2,6 %
Dušnost	4	2,1 %
Tachykardie	4	2,1 %
Chřipka	4	2,1 %
Pocit suchosti v ústech	3	1,6 %
Rozmazané vidění	3	1,6 %
Slabost svalů	3	1,6 %
Rýma	3	1,6 %
Hypotenze	3	1,6 %
Hypertenze	3	1,6 %
Oční edém	2	1,0 %
Oční erytém	2	1,0 %
Sklivcové opacity	2	1,0 %
Uveitida	2	1,0 %
Otok paže	2	1,0 %
Palpitace	2	1,0 %
Vertigo	2	1,0 %

Vakcína PANDEMRIX

U vakcíny PANDEMRIX bylo nalezeno 165 podezření na neočekávané NÚ z celkových 515 podezřelých NÚ, které se vztahovaly k vakcíně PANDEMRIX (32 %, 165 z 515 NÚ). Nejčastějším neočekávaným NÚ u vakcíny PANDEMRIX byla slabost, která byla nalezena osmnáctkrát a zimnice, která byla nalezena třináctkrát, oba nejčastější neočekávané NÚ patří do orgánové třídy „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“. Další příklady neočekávaných NÚ, které patří do orgánové třídy „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ jsou – celková bolest těla, pocit nemoci, které jsou obsažené v tabulce a dále tlak na hrudi, vyčerpání, otok končetin, porucha chůze či pocit tepla, které byly nalezeny jen jednou a nejsou popsány v tabulce. Další časté neočekávané NÚ jsou zařazeny do orgánové třídy „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“ a jedná se o dušnost, která byla nalezena dvanáctkrát a kašel, který byl hlášen devětkrát. Další příklady neočekávaných NÚ, které jsou zařazeny do orgánové třídy „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“ jsou – zhoršení astmatu a ztížené dýchání, které lze nalézt v tabulce, mimo tabulku byly nalezeny neočekávané NÚ, které se objevily pouze jednou a jedná se o NÚ jako jsou rýma, plicní hypertenze, nebo respirační insuficience. Mnoho neočekávaných NÚ patřilo do orgánové třídy „Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně“, jednalo se například o svalové křeče, které jsou vyobrazeny v tabulce a dále se jednalo o bolest v kříži, bederní bolest, bolest zad, zánět svalu nebo úbytek svalu. V orgánové třídě „Poruchy nervového systému“ byly nalezeny neočekávané NÚ – pocit na omdlení, upadnout do bezvědomí, necitlivost končetin, polyneuropatie nebo cévní mozková příhoda.

Tabulka 10: Přehled neočekávaných NÚ u vakcíny PANDEMRIX, které se vyskytly alespoň dvakrát

PANDEMRIX		
Neočekávané NÚ	Počet	Procenta
Slabost	18	10,9 %
Zimnice	13	7,9 %
Dušnost	12	7,3 %
Kašel	9	5,5 %
Celková bolest těla	4	2,4 %
Hypertenze	4	2,4 %
Vertigo	4	2,4 %
Břišní křeče	2	1,2 %
Pocit nemoci	2	1,2 %
Nechuť k jídlu	2	1,2 %
Svalové křeče	2	1,2 %
Polakisurie	2	1,2 %
Flegmóna	2	1,2 %
Pneumonie	2	1,2 %
Otok jazyka	2	1,2
Zhoršení atmatu	2	1,2
Ztráta senzitivity	2	1,2
Dýchání ztížené	2	1,2

Vakcína INFLUVAC

U vakcíny INFLUVAC bylo nalezeno 103 podezření na neočekávané NÚ. Nejvíce hlášená byla infekce virem chřipky A, jednalo se o 6 hlášení. V jednom případě bylo hlášeno selhání vakcinace, a v druhém případě byla hlášena neúčinnost léku, v tomto případě se nejedná úplně o neočekávaný NÚ, jelikož účinnost vakcín není stoprocentní. Neočekávaným NÚ, který se objevil čtyřikrát byl kašel, který patří do orgánové třídy „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“, další neočekávané NÚ, které se u této vakcíny vyskytly a řadíme je do této orgánové třídy jsou chrapot, pálení v krku, červené hrdlo, bronchiální spasmus a respirační selhání. Nejvíce neočekávaných NÚ patří do orgánové třídy „Infekce a infestace“, jednalo se o celkem 20 neočekávaných NÚ, dalšími příklady mimo infekce chřipkou jsou infekce *Klebsiella pneumoniae*, infekce kvasinkou *Candida albicans*, střevní infekce vyvolaná *Escherichia coli*, herpes labialis, bronchopneumonie, bakteriální superinfekce, infekční endokarditida, peritonitida, rhinitida a hnisání.

Tabulka 11: Přehled neočekávaných NÚ u vakcíny INFLUVAC, které se vyskytly alespoň dvakrát

INFLUVAC		
Neočekávané NÚ	Počet	Procenta
Infekce virem chřipky A	6	5,8 %
Kašel	4	3,9 %
Zvracení	4	3,9 %
Vertigo	3	2,9 %
Dehydratace	3	2,9 %
Dušnost	2	1,9 %
Ospalost	2	1,9 %
Hematom	2	1,9 %
Myasthenia gravis	2	1,9 %

Vakcína PREFLUCEL

U vakcíny PREFLUCEL bylo zjištěno 25 podezření na neočekávané NÚ. Nejčastější neočekávaný NÚ se vyskytoval pětkrát a jednalo se o třes. Nejvíce neočekávaných NÚ, patří do orgánové třídy „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“, jedná se o hlášení na podezření na 10 NÚ (40 %, 10 z 25 neočekávaných NÚ) patří sem třes (5), celková slabost (2) a otok obličeje (1). V SmPC této vakcíny, jako očekávaný nežádoucí účinek byl uveden zvýšený krevní tlak, v hlášení byl uveden NÚ snížený krevní tlak, který se v SmPC nevyskytoval a bere se jako neočekávaný, tento NÚ se objevil jednou, proto není uveden v tabulce.

Tabulka 12: Přehled neočekávaných NÚ u vakcíny PREFLUCEL, které se vyskytly alespoň dvakrát

PREFLUCEL		
Neočekávané NÚ	Počet	Procenta
Třes	5	20 %
Celková slabost	2	8 %
Laryngospasmus	2	8 %

Vakcína BEGRIVAC

U vakcíny BEGRIVAC bylo nalezeno 17 podezření na neočekávané NÚ. Nevolnost byla zaznamenaná dvakrát. Ostatní neočekávané NÚ byly nalezeny pouze jednou. Nejvíce neočekávaných NÚ bylo objeveno u orgánových tříd „Gastrointestinální poruchy“, kde se kromě nevolnosti objevil navíc neočekávaný NÚ porucha polykání a u „Infekce a infestace“, kde byly objeveny 3 neočekávané NÚ, jednalo se o nachlazení, vestibulární neuronitida a sialoadenitida (zánět slinných žláz).

Tabulka 13: Přehled neočekávaných NÚ u vakcíny BEGRIVAC, které se vyskytly alespoň dvakrát

BEGRIVAC		
Neočekávané NÚ	Počet	Procenta
Nevolnost	2	11,8 %

Vakcína VAXIGRIP TETRA

U vakcíny VAXIGRIP TETRA bylo nalezeno 17 podezření na neočekávané NÚ. V *Tabulce 14* jsou vypsané neočekávané NÚ, které byly nalezeny dvakrát, jedná se o bolest v krku a kašel patřící do orgánové třídy „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“, nechť k jídlu patřící do orgánové třídy „Poruchy metabolismu a výživy“ a celková slabost patřící do orgánové třídy „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“. Nechť k jídlu byla hlášena u dospělých, v SmPC byla nechť k jídlu uvedena, ale pouze u dětí do 3 let, proto je považován za neočekávaný NÚ. Dalšími neočekávanými NÚ byly chrapot a exacerbace astmatu patřící do orgánové třídy „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“.

Tabulka 14: Přehled neočekávaných NÚ u vakcíny VAXIGRIP TETRA, které se vyskytly alespoň dvakrát

VAXIGRIP TETRA		
Neočekávané NÚ	Počet	Procenta
Bolest v krku	2	11,8 %
Kašel	2	11,8 %
Nechť k jídlu	2	11,8 %
Celková slabost	2	11,8 %

Vakcína FLUARIX

U vakcíny FLUARIX bylo objeveno 10 podezření na neočekávané NÚ, každý NÚ byl nalezen pouze jednou, proto není vytvořena tabulka. Jednalo se o NÚ celková slabost a selhání vakcinace patřící do orgánové třídy „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“, oběhový kolaps patřící do orgánové třídy „Cévní poruchy“, průjem a břišní křeče patřící do orgánové třídy „Gastrointestinální poruchy“, chřipka patřící do orgánové třídy „Infekce a infestace“, makulopapulární exantém patřící do orgánové třídy „Poruchy kůže a podkožní tkáně“, dušnost patřící do orgánové třídy „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“, svalová slabost patřící do orgánové třídy „Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně“ a porucha sluchu patřící do orgánové třídy „Poruchy ucha a labyrintu“.

Vakcína IDFLU

U vakcíny IDFLU bylo objeveno 7 podezření na neočekávané NÚ. Všechny neočekávané NÚ byly zařazeny do orgánové třídy „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“. Jednalo se o zimnici, která byla objevena čtyřikrát, o třesavku, která byla objevena dvakrát a o otok horní končetiny, který byl objeven jednou.

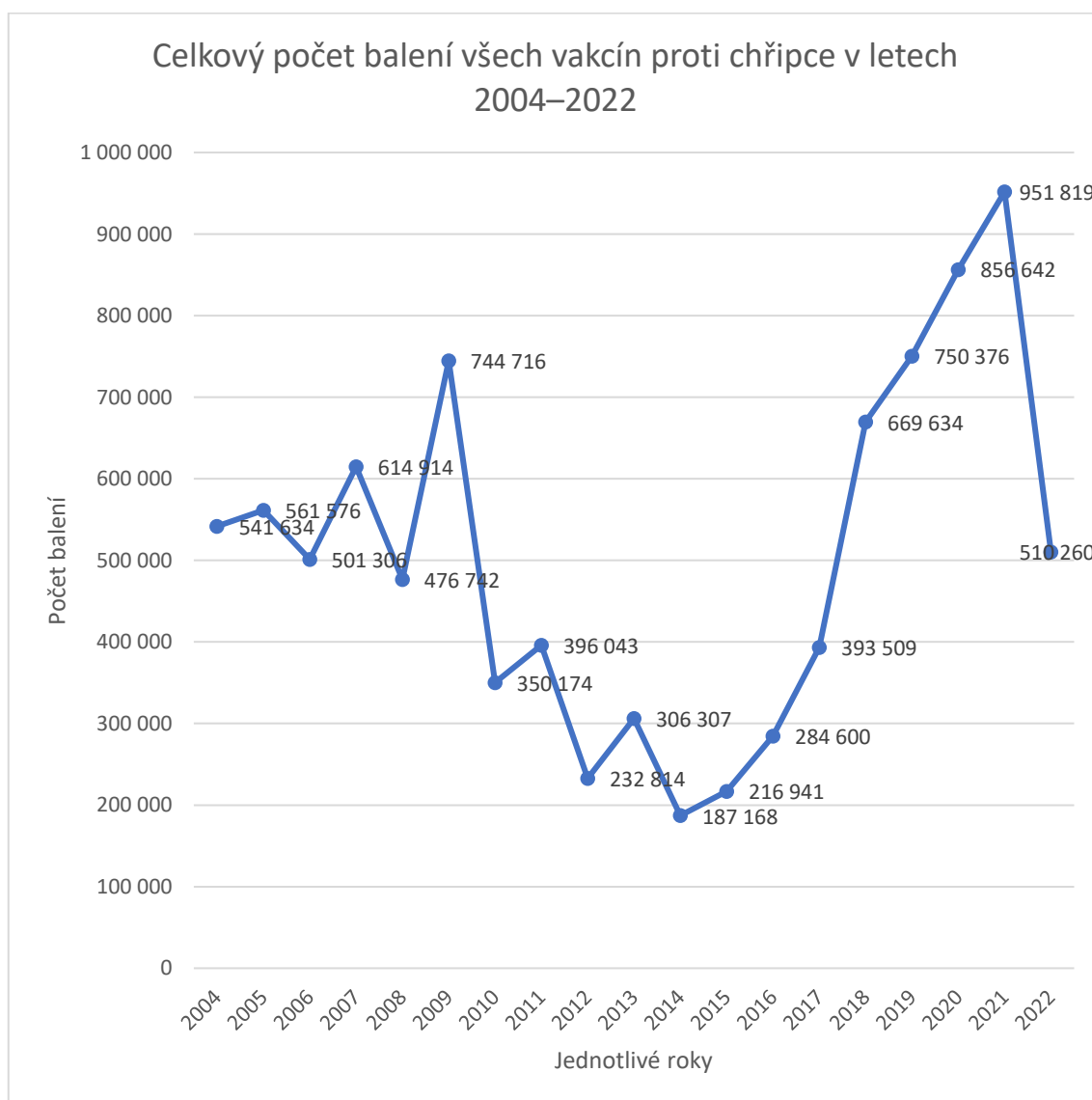
Tabulka 15: Přehled neočekávaných NÚ u vakcíny IDFLU, které se vyskytly alespoň dvakrát

IDFLU		
Neočekávané NÚ	Počet	Procenta
Zimnice	4	57,1 %
Třesavka	2	28,6 %

3.2.2 ANALÝZA SPOTŘEBY VAKCÍN PROTI CHŘIPCE

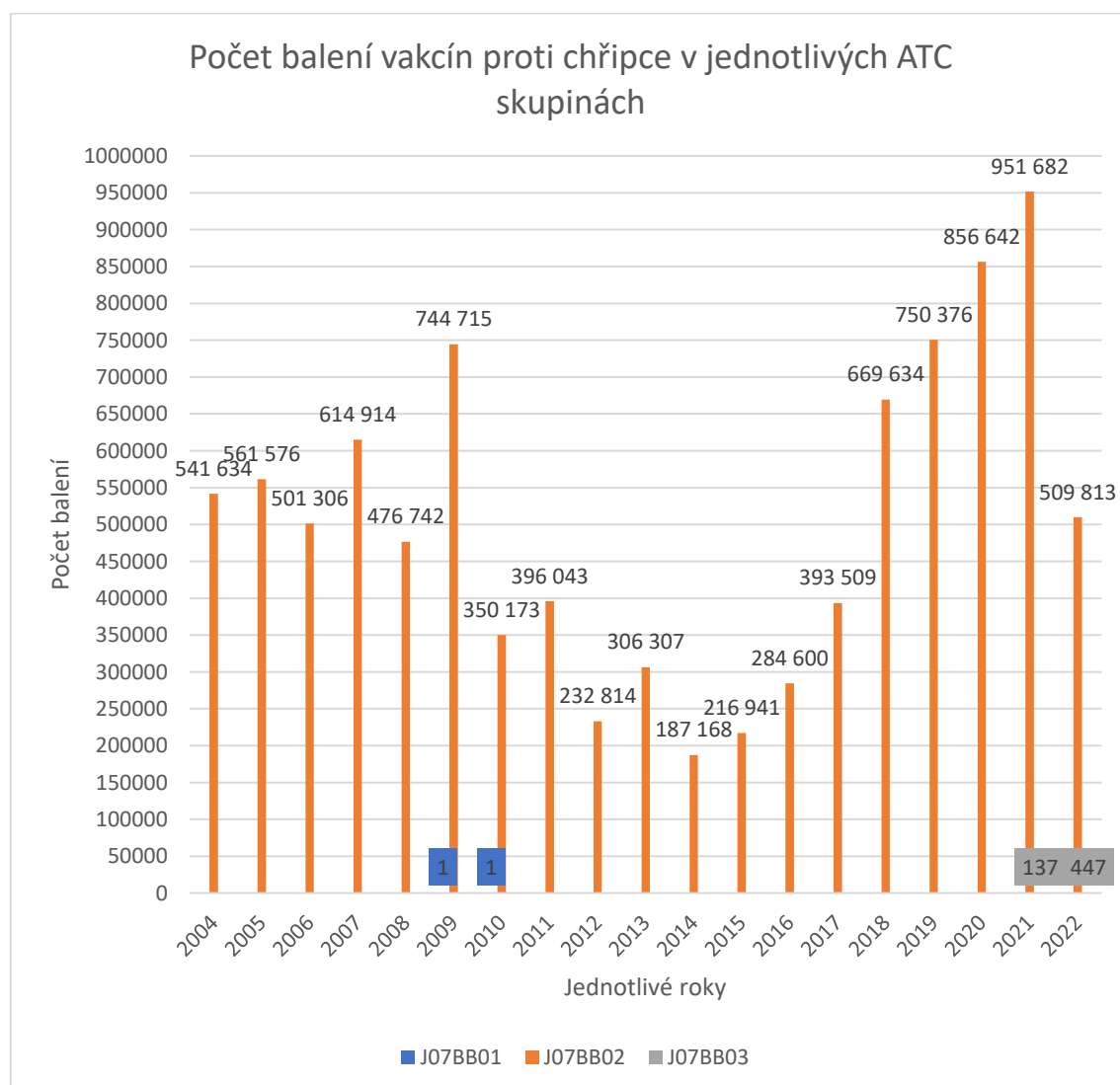
Hodnocena byla celková spotřeba vakcín proti chřipce za jednotlivé roky od roku 2004 do roku 2022. Spotřeba vakcín proti chřipce byla vyjádřena v počtu balení. Celková spotřeba vakcín proti chřipce od roku 2004 do roku 2022 byla 9 547 175 balení. Nejvyšší počet balení byl spotřebován v roce 2021, kdy bylo distributory dodáno 951 819 balení vakcín proti chřipce. Naopak nejnižší počet balení byl spotřebován v roce 2014, kdy bylo podáno 187 168 balení vakcín proti chřipce. *Graf 16* nám udává vzestupnou tendenci od roku 2014 do roku 2021. V roce 2022 byla spotřeba vakcín proti chřipce nižší než v roce 2021, kdy růst spotřeby byl pozastaven, ale spotřeba byla vyšší než v roce 2017.

Graf 16: Celkový počet balení vakcín proti chřipce v letech 2004–2022, nehledě na rozdělení vakcín do jednotlivých ATC skupin



Spotřeba vakcín proti chřipce byla vyhodnocována podle počtu balení v příslušných ATC skupinách vakcín. Z *Grafu 17* lze vyčíst, že vakcíny proti chřipce byly rozděleny do tří ATC skupin J07BB01 (vakcína obsahuje inaktivovaný celý virus), J07BB02 (vakcína obsahuje inaktivovaný štěpený virus nebo povrchový antigen) a J07BB03 (vakcína obsahuje živý atenuovaný virus). Největší spotřeba byla u vakcín proti chřipce, které patřily do ATC skupiny J07BB02, jednalo se o celkem 9 546 589 balení. Spotřeba vakcín proti chřipce, která patřila do ATC skupiny J07BB02, byla zastoupena z 99,9 %. Pouze 2 balení byla z ATC skupiny J07BB01. Vakcíny proti chřipce patřící do ATC skupiny J07BB03, byly uvedeny na trh teprve v roce 2021, proto nemůže být očekávaná vysoká spotřeba těchto vakcín, dále je tato vakcína schválena pouze pro děti od 2 do 17 let, což také omezuje výši spotřeby. Spotřeba vakcín proti chřipce z ATC skupiny J07BB03 byla spočítána v počtu 584 balení. (65)

Graf 17: Počet balení vakcín proti chřipce, která jsou rozdělená do jednotlivých ATC skupin



3.3 DISKUZE

Očkování je důležitý prvek prevence infekčních onemocnění. Historicky je známo, že očkování dokáže zabránit vzniku infekčního onemocnění, zmírňuje průběh onemocnění a v neposlední řadě snižuje šíření infekčních onemocnění mezi lidmi. Očkováním dochází ke vzniku individuální ochrany před patogeny. U některých infekčních onemocnění, u kterých existuje velká proočkovanost, dochází ke vzniku kolektivní imunity, díky čemuž dochází k zamezení přenosu infekce i na vnímavé, neočkované jednotlivce. V České republice došlo ke snížení výskytu infekčních onemocnění vlivem povinného očkování. Povinné očkování se provádí zejména u dětí. Důležité je však i očkování dospělých z důvodu vyšší incidence některých infekčních onemocnění ve vyšším věku a vzniku přidružených onemocnění, které mohou zhoršit průběh vzniklého infekčního onemocnění. Jedná se o nemoci jako je chřipka, pneumokokové infekce, klíšťová meningoencefalitida, nebo pásový opar. U těchto nemocí není očkování povinné pouze je doporučované. (46, 74)

V populaci celkově kolují obavy z očkování, včetně očkování proti chřipce. I přes prokázanou účinnost a bezpečnost je proočkovanost v některých státech Evropy včetně České republiky, nízká. Nejčastěji se jedná o domněnky, že je očkování zbytečné, neúčinné, popřípadě mají strach z výskytu nežádoucích účinků. Tyto obavy vznikají z důvodu nedostatečné informovanosti. Vhodné by bylo, aby poskytovatelé zdravotních služeb informovaly své pacienty o možnosti očkování proti chřipce. Důležitá by měla být edukace pacientů o možnosti vzniku NÚ po očkování, o jaké nejčastější NÚ se může jednat, a že do několika dní NÚ vymizí. Upozornit je na to, že pokud by se objevily neočekávané, nebo závažné NÚ, mají informovat lékaře, nebo přímo SÚKL. Informovaností pacientů o NÚ vakcín nedochází ke ztrátě důvěry v lékaře a v očkování, neboť s tím pacienti počítají, jsou jim vysvětleny benefity, které převažují nad riziky a nevrhá to negativní pohled na bezpečnost vakcín. Dále by bylo vhodné dát do povědomí širší veřejnosti, aby chřipka nebyla podceňována. (45, 75)

Spontánní hlášení nežádoucích účinků LP je způsob včasné detekce rizik. Hlásí se jakékoliv podezření na závažný nebo neočekávaný NÚ. Vyhodnotit, zda existuje kauzální vztah mezi podáním LP nebo vakcíny a vznikem NÚ je velmi komplikované, proto nežádoucí účinky, které byly hlášeny jsou pouhá podezření z NÚ, na základě informací v hlášení není možné prokázat kauzalitu, že vakcína způsobila daný NÚ. Opakované hlášení daného NÚ vede k dalšímu ověřování a dalším vhodným opatřením, která zajišťují užívání bezpečných a účinných LP. (76)

Hlášení NÚ je povinné pro zdravotníky – lékaře, lékárníky a dále držitel rozhodnutí o registraci. Nepovinné je to pro pacienty, ale jelikož jsou to právě oni, kterým v tomto případě byla aplikovaná vakcína proti chřipce a vyskytly se u nich NÚ, často hlásí právě oni. Ve většině případů podali hlášení na podezření na NÚ lékaři. V minoritní části případů hlásily jiní zdravotníci a z nejmenší části pak hlásili pacienti. Pouze jeden lékárník hlásil podezření na vznik NÚ po očkování vakcínou proti chřipce. Důvodem by mohlo být, že vakcína proti chřipce je aplikována lékařem, lékař je pro pacienta poslední zdravotník, se kterým se setkal. Navíc pokud se u jiných LP objeví NÚ lékař je ten, za kterým pacient jde, aby mu změnil léčbu a poradil mu, jak to řešit. Pokud se u pacienta objevil závažný NÚ, například byl hospitalizován, podezření ze vzniku NÚ hlásí přítomným zdravotníkům.

Hlášení byla posílána na SÚKL vyplněním papírového formuláře, nebo elektronicky vyplněním a odesláním webového formuláře, popřípadě vyplněním formuláře ve formátu XLM. Od roku 2008 došlo k mírnému zvýšení hlášení podezření na NÚ pomocí webového formuláře. (57)

V této diplomové práci byla analyzována spontánní hlášení z podezření na vznik NÚ u vakcín proti chřipce z CDNÚ. Během 14 let došlo k zaznamenání 317 hlášení z podezření na vznik NÚ. Od roku 2004 do roku 2008 bylo průměrně hlášeno 5,2 podezření na NÚ za rok. Nejvíce hlášení na podezření z NÚ bylo hlášeno u vakcíny PANDEMRIX. Jednalo se o 151 hlášení (47,6 %, 151 z 317 hlášení) vztažených na vakcínu PANDEMRIX. Vakcínou PANDEMRIX se očkovalo v sezóně 2009/2010, tato sezóna byla také známá jako pandemie prasečí chřipky, nebo také pandemie mexické chřipky. Vakcína PANDEMRIX byla vyvinuta proti chřipkovému viru H5N1, ale po propuknutí pandemie byla vakcína změněna, aby obsahovala štěpený virion H1N1. Vakcína PANDEMRIX byla schválena Evropskou komisí 30. 9. 2009 a vakcína mohla být za mimořádných okolností uvedena na trh. V té době nebyly známy všechny informace o vakcíně PANDEMRIX. První hlášení z podezření na vznik NÚ byl v České republice hlášen 1. listopadu 2009, po kterém následovala další hlášení. Tím, že vakcína byla připravena rychle a nebyly známy všechny NÚ a bylo očkováno více lidí, protože se jednalo o pandemii, bylo hlášeno mnohem více podezření z NÚ než v předchozích letech. Od roku 2011 do roku 2017 bylo v průměru hlášeno 17,6 podezření ze vzniku NÚ, což bylo 3x více než před rokem 2009. (77)

Ze získaných dat bylo nalezeno 1194 NÚ, které byly následně rozděleny do orgánových tříd podle MedDRA. Nejčastěji se NÚ vyskytovaly v orgánových třídách „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“, „Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové

tkáně“ a „Poruchy nervového systému“. Další hojně zastoupené NÚ patřily do orgánových tříd „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“, „Gastrointestinální poruchy“ a „Poruchy kůže a podkožní tkáně“. Nejčastěji hlášenými NÚ byly – horečka, bolesti svalů, bolesti kloubů, bolest v místě injekce, zvýšená tělesná teplota, únava, bolest hlavy, zimnice, celková slabost, příznaky podobající se chřipce, kašel, třesavka, nevolnost a dušnost. Většina z udaných NÚ se vyskytovala v SmPC vakcín proti chřipce. Většina NÚ je typická i pro ostatní očkování a vychází z reakce organismu na aplikaci vakcíny, tedy aktivaci imunitního systému.

V orgánové třídě „Infekce a infestace“ byl často hlášen NÚ chřipka, nebo infekce virem chřipky A, nebo infekce virem chřipky B. Do roku 2021 se na českém trhu vyskytovaly pouze inaktivované vakcíny proti chřipce. Proto chřipka nevznikla vlivem podání vakcíny proti chřipce, ale tento NÚ byl zapříčiněn selháním vakcinace, nebo neúčinností vakcíny proti chřipce, kdy si organismus nedokázal vytvořit dostatečnou imunitu, popřípadě pacient mohl být během očkování již chřipkou nakažen.

Z analyzovaných dat bylo patrné, že hlášení na podezření z NÚ se týkalo přibližně stejného počtu mužů a žen. Ženské pohlaví mírně převažovalo (50,5 %) nad mužským pohlavím (49,2 %). Nejvíce hlášení se týkalo dospělých.

Ze získaných dat bylo nalezeno 228 hlášení, u kterých byly hlášené NÚ hodnoceny jako závažné. U vakcín dochází k přísnějšímu hodnocení závažnosti NÚ, protože se předpokládá, že je vakcína podána zdravé osobě za účelem prevence onemocnění nikoli jako léčba. Nejvíce závažných nežádoucích účinků spadalo do kategorie ostatní závažné nežádoucí účinky jednalo se o NÚ, které měly významný vliv na ohrožení zdravotního stavu pacienta. Téměř v šedesáti hlášení na podezření z NÚ došlo k hospitalizaci pacientů. V pěti hlášeních byly nahlášené NÚ podezřelé z úmrtí pacienta, z toho jedno hlášení bylo na vakcínu VAXIGRIP a zbylé čtyři se týkaly vakcíny INFLUVAC. (78)

Na jednom řádku v hlášení je uvedeno několik nežádoucích reakcí, ale z dat nelze poznat, ke které reakci se uvedený výstup vztahuje. Z hlášení, která byla kompletní, co se týče výsledků NÚ, došlo nejčastěji k vymizení podezřelých NÚ, nebo podezřelé NÚ ustupovaly. Ve 14 hlášení podezřelé NÚ neustoupily. Z toho pouze v pěti hlášení došlo k pozdější aktualizaci a NÚ opravdu neustoupily po několika dnech od prvotního hlášení NÚ. V ostatních 9 hlášení byl pouze prvotní záznam o podezření na NÚ, kde bylo nahlášeno, že NÚ neustoupily. Ve dvou hlášeních podezřelé NÚ vymizely s následky. Bohužel v 35,7 % hlášení nebyl uveden výsledek NÚ. Pravděpodobně je to způsobeno tím, že pacient nahlásí lékaři, že se u něj vyskytly NÚ, řekne jaké, lékař to nahlásí, ale

pacient se dále pak neozve, jestli NÚ vymizely, nebo ne, popřípadě lékař dále nic víc nenahlásí.

Očekávatelnost NÚ byla hodnocena pomocí srovnávání NÚ ze SmPC jednotlivých vakcín proti chřipce s nahlášenými podezřelými NÚ týchž vakcín. Bylo hodnoceno 1194 podezřelých NÚ, mezi kterými bylo nalezeno 537 neočekávaných NÚ (45 % neočekávaných NÚ). Neočekávané NÚ, které se často vyskytovaly ve více vakcínách, jsou – kašel (vyskytoval se u vakcín INFLUVAC, PANDEMRIX, VAXIGRIP a VAXIGRIP TETRA), celková slabost nebo slabost (vyskytovala se u vakcín PANDEMRIX, PREFLUCEL, VAXIGRIP a VAXIGRIP TETRA), dušnost (vyskytovala se u vakcín PANDEMRIX, INFLUVAC a VAXIGRIP), vertigo (vyskytovalo se u vakcín INFLUVAC, PANDEMRIX a VAXIGRIP) a chřipka (vyskytovala se u vakcín INFLUVAC a VAXIGRIP). I přes veškerou snahu o správné určení neočekávaného NÚ, je třeba počítat s možností výskytu chyby, kdy mohlo dojít k nesprávnému zařazení NÚ mezi neočekávané NÚ, například není přímo uvedena chřipka, ale příznaky chřipky v SmPC často obsaženy jsou.

Spontánní hlášení ze vzniku NÚ byla hlášena od roku 2004 do roku 2017. Většina vakcín není na českém trhu dostupná a tyto vakcíny se již nepoužívají, z tohoto důvodu nejsou informace získané z této diplomové práce pro klinickou praxi tolik využitelné.

Analýza spontánních hlášení NÚ z CDNÚ má svá omezení. Za hlavní omezení je považován nedostatek uvedených dat, která se týkají podané vakcíny, pacientů, hlásících osob, i o podezřelých NÚ. Hlášeno je podezření, které vakcíny proti chřipce se podezřelé NÚ týkají, ale často není uvedeno, jakými dalšími nemocemi pacient trpí, popřípadě jaké další LP pacient užívá. U pacientů nejvíce chyběla informace ohledně věkové skupiny pacienta, ve většině případů byl uveden alespoň rok narození, ze kterého byl vypočítán věk pacienta, ale i přes to u 39 pacientů nebylo možné věk dopočítat. Pohlaví pacientů nebylo uvedeno pouze v jednom hlášení. V 17,7 % nebyl uveden region, ze kterého hlášení na podezření z NÚ pocházelo, tato informace, ale není příliš důležitá. Ve všech hlášení byla oznámena hlásící osoba, většinou se jednalo o lékaře nebo jiné zdravotníky. Co se týče informací ohledně odbornosti lékaře, ty už úplně nebyly. V 62 hlášení není uvedena odbornost hlásícího lékaře či jiného zdravotníka. U posouzení závažnosti NÚ hraje roli hlásící osoba, která NÚ posuzuje. V jednotlivých hlášeních často byl nahlášen větší počet NÚ. Hodnotitel nemůže z hlášení s jistotou zjistit, jaký NÚ vedl k hospitalizaci, ohrožení života, k invaliditě, popřípadě k úmrtí pacienta. U důsledků NÚ v analyzovaných datech také nejsou všechny potřebné informace, které by byly potřeba pro správné zhodnocení výsledků NÚ. V 113 hlášení

(35,7 %) chybí informace o výsledku NÚ, v dalších 9 hlášení bylo ohlášeno, že NÚ nevymizely, ale hlášení nebylo aktualizováno. (76)

V této diplomové práci byla analyzována spotřeba vakcín proti chřipce v období od roku 2004 do roku 2022. Nejvyšší počet očkovaní mezi lety 2004–2017 byl v roce 2009, tomu odpovídalo i nejvyšší množství spontánních hlášení NÚ, jednalo se o 744 716 balení.

V celém sledovaném období od roku 2004 do roku 2022 byl největší počet očkovaní v roce 2021, ve kterém bylo spotřebováno 951 819 balení vakcín proti chřipce, nutné je dodat, že se jednalo o pandemii prasečí chřipky.

Z dat o spotřebě vakcín proti chřipce a úvaze, že se jednalo o jednodávkové schéma a zjištěním počtu obyvatel v České republice byla odhadnuta proočkovanost vakcínou proti chřipce v roce 2021 a 2022. V roce 2021 byla odhadnuta proočkovanost vakcínou proti chřipce v celé české populaci na 9,1 %, tento odhad zahrnuje i děti, které jsou v České republice proti chřipce očkovány velmi málo. Proto byla odhadnuta proočkovanost populace v České republice u osob od 15 let, která je pravděpodobně přesnější, odhadem byla proočkovanost proti chřipce v roce 2021 u osob od 15 let 10,8 %. V roce 2022 byla odhadnuta proočkovanost vakcínou proti chřipce v celé populaci České republiky na 4,7 %. Pravděpodobně přesněji byla odhadnuta proočkovanost vakcínou proti chřipce na 5,6 %, která nezahrnovala děti do 14 let. Uváděná proočkovanost v České republice je 5–8 %. Lze říct, že odhadnutá proočkovanost sedí s uváděnou proočkovaností. Proočkovanost je v České republice stále na velmi nízké úrovni. (79-82)

Data o spotřebě vakcín proti chřipce, které byly poskytnuté Státním ústavem pro kontrolu léčiv, se vztahují na dodávky distributorů do lékáren a zdravotnických zařízení. Nelze stoprocentně říct, že všechny vakcíny byly podány pacientům, ale jedná se o vakcíny, tudíž se dá předpokládat, že se spotřebují. V období let 2004–2022 byly nejčastěji používané inaktivované vakcíny proti chřipce, které patří do ATC skupiny J07BB02, proto téměř veškeré informace o spotřebě vakcíny proti chřipce byly z této ATC skupiny.

Od roku 2021 se na českém trhu objevila živá atenuovaná vakcína, kterou mohou být očkované zdravé děti v rozmezí od 2 let do 17 let. Živá atenuovaná vakcína patří do ATC skupiny J07BB03. Toto věkové rozmezí je limitací pro větší spotřebu živých atenuovaných vakcín, další limitací je strach matek z očkování svých dětí. Spotřeba živých atenuovaných vakcín se za rok zvýšila.

Chřipka je často podceňované onemocnění. Každý rok chřipkou onemocní mnoho lidí, kteří využívají zdravotní služby. Zvýšením proočkovanosti proti chřipce, by se snížily

náklady na poskytnutí zdravotní a popřípadě lékařské péče. Očkování proti chřipce přináší další benefity jako jsou – snížení rizika onemocnění chřipkou o 40 % – 60 % při srovnání s cirkulujícími viry, nižší riziko vzniku komplikací jako je infarkt myokardu, mrtvice a zápal plic (54, 59)

4 ZÁVĚR

Spontánní hlášení nežádoucích účinků je důležitým zdrojem informací pro sledování bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků. V této práci byla analyzována spontánní hlášení NÚ vakcín proti chřipce. Nejčastěji byly hlášeny NÚ patřící do orgánové třídy „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“, jednalo se o NÚ – horečka, bolest v místě injekce, únava, zimnice, celková slabost, příznaky podobající se chřipce a třesavka. Další často hlášené NÚ byly bolest svalů, bolest kloubů, bolest hlavy, nevolnost, kašel a dušnost. Téměř v třech třetinách hlášení se vyskytovaly závažné NÚ. V pěti hlášení vedly podezřelé NÚ k úmrtí pacienta. Téměř polovina podezřelých nežádoucích účinků byla neočekávaná a nebyla nalezena v SmPC.

Z výsledků nejsme schopni vyhodnotit bezpečnost a účinnost vakcín proti chřipce. Byly nalezeny opakovaně se vyskytující neočekávané NÚ, které jsou považovány jako signály, které mohou být dále posuzovány.

Pro lepší hodnocení spontánních hlášení NÚ by bylo vhodné, aby při hlášení byly uvedeny všechny informace, popřípadě byly informace po nějaké době doplněny, tak aby hlášení byla kompletní, a tím by byly výsledky přesnější.

Celková spotřeba vakcín proti chřipce od roku 2014 každým rokem rostla, největší spotřeba vakcín proti chřipce byla pozorována v roce 2021, kdy počet balení dosáhl téměř k jednomu miliónu. V roce 2022 spotřeba klesla téměř na polovinu v porovnání s rokem 2021. V roce 2021 byla na trh uvedena živá atenuovaná vakcína FLUENZ TETRA, jejíž spotřeba v roce 2022 vzrostla o více než polovinu. Proočkovanost v České republice je nízká. Závěrem lze říci, že by se měla zvýšit informovanost širší veřejnosti o možnosti se nechat očkovat proti chřipce a že by očkování proti chřipce mělo být více doporučované lékaři. Tím by došlo k větší spotřebě vakcín proti chřipce, větší proočkovanosti a nižší ekonomické zátěži na zdravotnický systém.

5 SEZNAM ZKRATEK

ACIP – Poradní výbor pro imunizační postupy

ATC – Anatomicko – terapeuticko – chemický systém

CDC – Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí

CDNÚ – Centrální databáze nežádoucích účinků

CRP – C – reaktivní protein

DDD – Definovaná denní dávka

DURG – Drug Utilization Research Group

ECDC – Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí

EEG – Elektroencefalografie

ELISA – Enzyme – Linked Immuno Sorbent Assay

EURO – DURG – European Drug Utilization Research Group

g – gram

GBS – Gullian-Barré syndrom

H – Hemaglutinin

HD–IIV4 – Vysokodávková tetravalentní štěpená vakcína

IIV4 – Tetravalentní inaktivovaná vakcína proti chřipce

IU – Mezinárodní jednotka

KI – Kontraindikace

LAIV4 – Tetravalentní živá atenuovaná vakcína proti chřipce

LF – Léková forma

LL – Léčivá látka

LP – Léčivý přípravek

mcg – mikrogram

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities

mg – miligram

ml – mililitr

N – Neuraminidáza

NÚ – Nežádoucí účinek

PDD – Předepsaná denní dávka

PIL – Příbalový leták

RNA – Ribonukleová kyselina

RT-PCR – Reverzní transkripční polymerázová řetězcová reakce

SmPC – Souhrn údajů o přípravku

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

USA – Spojené státy americké

WHO – Světová zdravotnická organizace

ZZ – Zdravotnické zařízení

6 SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Počet hlášení NÚ v letech 2004–2017

Graf 2: Počet hlášení podle typu vakcín proti chřipce v letech 2004–2017

Graf 3: Počet NÚ rozdělených do orgánový systémů dle MedDRY

Graf 4: Počet hlášení NÚ podle pohlaví pacienta

Graf 5: Počet hlášení NÚ podle věkové skupiny pacientů

Graf 6: Počet hlášení dle věkových skupin pacienta

Graf 7: Počet hlášení podezření na NÚ dle regionu, ve kterém došlo k hlášení

Graf 8: Počet hlášení dle hlásící osoby

Graf 9: Počet hlášení dle odbornosti hlásící osoby

Graf 10: Způsob hlášení NÚ

Graf 11: Počet hlášení v jednotlivých letech podle způsobu hlášení NÚ

Graf 12: Hlášení NÚ podle způsobu aplikace vakcín proti chřipce

Graf 13: Závažnost podezření na vznik NÚ po aplikaci vakcíny proti chřipce

Graf 14: Výsledky podezření na vznik NÚ

Graf 15: Počet neočekávaných NÚ u jednotlivých vakcín proti chřipce (372 NÚ = 100 %)

Graf 16: Celkový počet balení vakcín proti chřipce v letech 2004–2022, nehledě na rozdělení vakcín do jednotlivých ATC skupin

Graf 17: Počet balení vakcín proti chřipce, která jsou rozdělená do jednotlivých ATC skupin

7 SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Nejčastější NÚ v orgánové třídě „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“

Tabulka 2: Nejčastější NÚ v orgánové třídě „Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně“, které se v hlášení vyskytovaly alespoň třikrát

Tabulka 3: Nejčastější NÚ v orgánové třídě „Poruchy nervového systému“, které se v hlášení vyskytly alespoň čtyřikrát

Tabulka 4: Nejčastější NÚ v orgánové třídě „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“, které se v hlášení vyskytly alespoň třikrát

Tabulka 5: Nejčastější NÚ v orgánové třídě „Gastrointestinální poruchy“

Tabulka 6: Nejčastější NÚ v orgánové třídě „Poruchy kůže a podkožní tkáně“, které se v hlášení vyskytly alespoň čtyřikrát

Tabulka 7: Nejčastější NÚ v orgánové třídě „Cévní poruchy“, které se v hlášení vyskytly alespoň třikrát

Tabulka 8: Nejčastější NÚ v orgánové třídě „Poruchy imunitního systému“, které se v hlášení vyskytly alespoň dvakrát

Tabulka 9: Přehled neočekávaných NÚ u vakcíny VAXIGRIP, které se vyskytly alespoň dvakrát

Tabulka 10: Přehled neočekávaných NÚ u vakcíny PANDEMRIX, které se vyskytly alespoň dvakrát

Tabulka 11: Přehled neočekávaných NÚ u vakcíny INFLUVAC, které se vyskytly alespoň dvakrát

Tabulka 12: Přehled neočekávaných NÚ u vakcíny PREFLUCEL, které se vyskytly alespoň dvakrát

Tabulka 13: Přehled neočekávaných NÚ u vakcíny BEGRIVAC, které se vyskytly alespoň dvakrát

Tabulka 14: Přehled neočekávaných NÚ u vakcíny VAXIGRIP TETRA, které se vyskytly alespoň dvakrát

Tabulka 15: Přehled neočekávaných NÚ u vakcíny IDFLU, které se vyskytly alespoň dvakrát

8 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Obrázek viru chřipky A

9 LITERATURA

1. Doporučení české vakcinologické společnosti ČLS JEP k očkování proti chřipce: Česká vakcinologická společnost ČLS JEP; 2023. [cit. 2023-08-12] Available from: <https://vakcinace.eu/doporuceni-a-stanoviska/doporuceni-ceske-vakcinologicke-spolecnosti-cls-jep-k-ockovani-proti-chripce-3>.
2. Key Facts About Influenza (Flu): CDC; 2022. [cit. 2023-08-12] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/keyfacts.htm>.
3. Co je farmakovigilance: Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 2023-08-12] Available from: <https://www.sukl.cz/leciva/co-je-farmakovigilance>.
4. About Flu: CDC; 2022. [cit. 2023-08-12] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/index.html>.
5. Rizzo C, Rezza G, Ricciardi W. Strategies in recommending influenza vaccination in Europe and US. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(3):693-8. Epub 20180109. doi: 10.1080/21645515.2017.1367463. PubMed PMID: 28922083; PubMed Central PMCID: PMC5861797.
6. Nypaver C, Dehlinger C, Carter C. Influenza and Influenza Vaccine: A Review. J Midwifery Womens Health. 2021;66(1):45-53. Epub 20210201. doi: 10.1111/jmwh.13203. PubMed PMID: 33522695; PubMed Central PMCID: PMC8014756.
7. Vitouš A, Stejskal F. Chřipka a její komplikace. Vnitřní lékařství. 2020;66(6):360-2.
8. Kapla MJ. Aktuální farmakoterapie, Chřipka. Praktické lékařství, 2010; 6(1). 2009:22-4.
9. Novotný P, Hedlová D. Chřipka a její komplikace. Praktické lékařství, 2021; 17(1). 2021:26-34.
10. Past Pandemics: CDC; 2018. [cit. 2023-08-12] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/basics/past-pandemics.html>.
11. Jiří Vlček, Magda Vytřísalová a kolektiv. Klinická farmacie II. Praha: Grada Publishing, a.s.; 2014. 41-54 p.

12. Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine*. 2003;21(16):1762-8. doi: [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(03\)00069-0](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00069-0).
13. Jak vzniká chřipka: MojeMedicina.cz; 2017. [cit. 2023-08-12] Available from: <https://www.mojemedicina.cz/pruvodce-pacienta/diagnozy/chripka-1/priciny-vzniku.html>.
14. Maďar R. Influenza - patofyziologie, epidemiologie, prevence, terapie: Avenier. [cit. 2023-08-12] Available from: <https://odbornost.avenier.cz/cz/influenza-patofyziologie-epidemiologie-prevence-terapie>.
15. Dindoš MJ. Chřipka–stálá hrozba pro lidstvo. *Medicína pro praxi*, 2018;15(1). 2018:29. doi: 10.36290/med.2018.005.
16. Chřipka. Státní zdravotní ústav. 2023. [cit. 2023-08-16] Available from: <https://szu.cz/wp-content/uploads/2023/04/Chripka.pdf>
17. Types of Influenza Viruses: CDC; 2023. [cit. 2023-08-12] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>.
18. Dvořák J. Na cestě k univerzální vakcíně proti chřipce: Avenier. [cit. 2023-08-12] Available from: <https://odbornost.avenier.cz/cz/na-cestech-k-univerzalni-vaccine-proti-chripce>.
19. Hrabcová N. Pandemie španělské chřipky v kontextu 21. století (bakalářská práce). Pardubice: Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická; 2021.
20. Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(1):47-60. Epub 20171030. doi: 10.1038/nrmicro.2017.118. PubMed PMID: 29081496.
21. Chřipka (Influenza): Avenier; 2019. [cit. 2023-08-12] Available from: [https://odbornost.avenier.cz/userfiles/file/529_zkp_flu_mail\(2\).pdf](https://odbornost.avenier.cz/userfiles/file/529_zkp_flu_mail(2).pdf).
22. Influenza A virus: CDC; 2023. [cit. 2023-08-12] Available from: https://www.cdc.gov/flu/images/h1n1/3D_Influenza_transparent_key_pieslice_med.gif?_40931?noicon.
23. How Flu Viruses Can Change: Drift and Shift: CDC; 2022. [cit. 2023-08-12] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>.

24. Chřipka: základní informace: Národní zdravotnický informační portál. [cit. 2023-08-12] Available from: <https://www.nzip.cz/clanek/45-chripka>
25. Factsheet about seasonal influenza: ECDC; 2022. [cit. 2023-08-12] Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>.
26. Příznaky chřipky: Moje.Medicina.cz; 2017. [cit. 2023-08-12] Available from: <https://www.mojemedicina.cz/pruvodce-pacienta/diagnozy/chripka-1/priznaky.html>.
27. Gaitonde DY, Moore FC, Morgan MK. Influenza: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2019;100(12):751-8. PubMed PMID: 31845781.
28. Komplikace Chřipky: Moje.Medicina.cz; 2017. [cit. 2023-08-12] Available from: <https://www.mojemedicina.cz/pruvodce-pacienta/diagnozy/chripka-1/komplikace-chripky.html>.
29. Chřipka: diagnóza a léčba: Národní zdravotnický informační portál. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.nzip.cz/clanek/1111-chripka-diagnoza-a-lecba>.
30. Buchy P, Badur S. Who and when to vaccinate against influenza. Int J Infect Dis. 2020;93:375-87. Epub 20200225. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.040. PubMed PMID: 32109627.
31. Flu a Pregnancy: CDC; 2023. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/pregnant.htm#fluvaccine>.
32. Chřipka Praha: Státní zdravotní ústav; 2019. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://szu.cz/wp-content/uploads/2023/04/Chripka.pdf>.
33. Flu Vaccines are Important for Children: CDC; 2022. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/children.htm>.
34. Flu and People 65 Years and Older: CDC; 2022. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/65over.htm>.
35. Flu and People with Asthma: CDC; 2022. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/asthma.htm>.
36. Flu and People with Heart Disease or History of Stroke: [cit. 2023-08-13] CDC; 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/heartdisease.htm>.

37. Managing Sick Days: CDC; 2022. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/managing/flu-sick-days.html>.
38. Flu and People with Diabetes: CDC; 2022. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/diabetes.htm>.
39. Flu and People with Chronic Kidney Disease: CDC; 2022. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/chronic-kidney-disease.htm>.
40. Diagnosing Flu: CDC; 2022. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/testing.htm>.
41. Léčba chřipky: Moje.Medicina.cz; 2017. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.mojemedicina.cz/pruvodce-pacienta/diagnozy/chripka-1/lecba-chripky.html>.
42. Slíva J. Symptomatická léčba chřipky. *Pediatric pro praxi*. 2018;19(1).
43. Petrů V. Šetrná dekonjestiva. *Pediatric pro praxi*. 2009;10(1):12-5.
44. Preventive Steps: CDC; 2022. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/prevention.htm>.
45. Demurtas J, Celotto S, Beaudart C, Sanchez-Rodriguez D, Balci C, Soysal P, et al. The efficacy and safety of influenza vaccination in older people: An umbrella review of evidence from meta-analyses of both observational and randomized controlled studies. *Ageing Research Reviews*. 2020;62:101118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101118>.
46. Beran J. Očkování v otázkách a odpovědích: Mladá fronta; 2023.
47. Key Facts About Seasonal Flu Vaccine: CDC; 2022. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/keyfacts.htm>.
48. Očkování proti chřipce – sezóna 2022/2023. The flu vaccination, 2022/2023 season: Státní zdravotní ústav; 2022. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://szu.cz/tema/a-z-infekce/ch/chripka/ockovani-proti-chripce-sezona-2022-2023-the-flu-vaccination-2022-2023-season/>.
49. Nováková T. Očkování proti chřipce (bakalářská práce). Praha: Univerzita Karlova, 3. Lékařská fakulta; 2011.

50. Petráš M. Očkování proti chřipce: www.vakciny.net; 2020. [cit. 2023-08-13]
Available from: <https://www.vakciny.net/ockovani-proti-chripce>.
51. Live Attenuated Influenza Vaccine (The Nasal Spray Flu Vaccine): CDC; 2022.
[cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/nasalspray.htm>.
52. Stop chřipce: Očkování v sezóně 2022/2023: Avenier a.s.; 2022. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://vakciny.avenier.cz/cz/stop-chripce-ockovani-v-sezone-2022-2023>.
53. Vaccine Effectiveness: How Well Do Flu Vaccines Work? : CDC; 2023. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/vaccineeffect.htm>.
54. Hollingsworth R, El Guerche-Séblain C, Tsai T, Vasiliev Y, Lee S, Bright H, et al. Assessment of the benefits of seasonal influenza vaccination: Elements of a framework to interpret estimates of vaccine effectiveness and support robust decision-making and communication. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(1):164-74. Epub 20200903. doi: 10.1111/irv.12786. PubMed PMID: 32885610; PubMed Central PMCID: PMC7767949.
55. Seasonal Influenza Vaccines Safety: A Summary for Clinicians: CDC; 2022.
[cit. 2023-08-13] Available from:
https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm.
56. Dražan MD. Kontraindikace očkování. *Pediatricie pro praxi*. 2008;9(4):240-2.
57. Zatovkaňuková P, Slíva J. Postavení a význam farmakovigilance v České republice a ve světě. *Vnitřní lékařství*. 2022, 68(4): E10-E15, DOI: 10.36290/vnl.2022.054.
58. Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku: Státní ústav pro kontrolu léčiv; 2023. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://nezadouciucinky.sukl.cz/>.
59. Kořístková B, Grundmann M. Metodika studia spotřeb léků. *Klin Farmakol Farm*. 2006;20(4):219-22.
60. Tlustá E, Vlček J, Kučerová-Lamková A, Buriánková L, Vitásek Z. Význam sledování spotřeby léčiv ve farmakoepidemiologii na příkladech longitudinálních studií inhibitorů protonové pumpy, antibiotik a metforminu. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2010:66-70.

61. Schrommová T. Analýza spotřeby a spontánního hlášení nežádoucích účinků vakcín proti lidskému papilomaviru (diplomová práce). Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Katedra sociální a klinické farmacie; 2021.
62. The ATC/DDD Methodology: World Health Organization (WHO); 2023. [cit. 2023-08-16] Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/methodology>
63. Purpose of the ATC/DDD system: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2018. [cit. 2023-08-16] Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/
64. Use of ATC/DDD: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2022. [cit. 2023-08-16] Available from: https://www.whocc.no/use_of_atc_ddd/
65. Vyhledávání léčivých přípravků: Státní ústav pro kontrolu léčiv; 2023. [cit. 2023-08-13] Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
66. SmPC přípravek Begrivac (datum revize textu: 11. 08. 2010): www.vakciny.net; 2010. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.vakciny.net/object?id=221>.
67. SmPC přípravek Fluarix (datum poslední revize: 16. 06. 2014): www.vakciny.net; 2014. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.vakciny.net/object?id=249>.
68. SmPC přípravek Idflu 15 mikrogramů/kmen (datum poslední revize: 02. 02. 2017): www.vakciny.net; 2017. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.vakciny.net/object?id=276>.
69. SmPC přípravek Influvac (datum poslední revize: 25. 07. 2018): www.vakciny.net; 2018. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.vakciny.net/object?id=297>.
70. SmPC přípravek PREFLUCEL (datum poslední revize: 29. 03. 2017): www.vakciny.net; 2017. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.vakciny.net/object?id=335>.
71. SmPC přípravek Vaxigrip (datum poslední revize: 03. 08. 2018): www.vakciny.net; 2018. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.vakciny.net/object?id=389>.

72. SmPC přípravek Vaxigrip Tetra (datum poslední revize: 03. 08. 2018): www.vakciny.net; 2018. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.vakciny.net/object?id=1697>.
73. SmPC přípravek PANDEMRIX (datum poslední revize: 10. 06. 2016): European Medicines Agency (EMA); 2016. [cit. 2023-08-16] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pandemrix-epar-product-information_en.pdf.
74. Šošovičková MR, Smetana MJ, Chlábek MR. Informovanost o preventivní péči a nepovinném očkování u dospělých osob Awareness about preventive care and voluntary vaccination among the adults. Časopis Vakcinologie, 2015;9(2). 2015:58-62.
75. Hu PL, Koh EYL, Tay JSH, Chan VX, Goh SSM, Wang SZ. Assessing the impact of educational methods on influenza vaccine uptake and patient knowledge and attitudes: a randomised controlled trial. Singapore Med J. 2023;64(2):98-104. Epub 20211215. doi: 10.11622/smedj.2021222. PubMed PMID: 34911183; PubMed Central PMCID: PMC10071845.
76. Mladá MJ. Nežádoucí účinky léčivých přípravků—proč se jimi zabývat? Urologie pro praxi. 2010;11(2):108-9.
77. Tomková E. Hrozí pandemie mexické chřipky? (diplomová práce), Praha: Univerzita Karlova, Ústav epidemiologie 3. LF UK; 2009.
78. Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv: Státní ústav pro kontrolu léčiv; 2015. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-5-2015>.
79. Blank PR, Schwenkglenks M, Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. Journal of Infection. 2009;58(6):446-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.04.001>.
80. Tisková konference společnosti Avenier as. Vyšší proočkovanosť proti chřipce by zabránila úmrtí a přinesla úsporu jedné miliardy Praha: Avenier; 2013. [cit. 2023-08-13] Available from: <https://www.ockovacentrum.cz/cz/vyssi-proockovanost-proti-chripce-by-zabranila-umrti-a-prinesla-usporu-jedne-miliardy>.

81. Věkové složení obyvatel podle pohlaví a základních věkových skupin: Český statistický úřad; 2021. [cit. 2023-08-16] Available from:
[https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/index.jsf?page=vystup-objekt&pvo=DEM01&z=T&f=TABULKA&skupId=606&katalog=33156&c=v3~2_RP2021MP12DP31&&evo=v1433 ! IK-CR-K 1&str=v33#w=.](https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/index.jsf?page=vystup-objekt&pvo=DEM01&z=T&f=TABULKA&skupId=606&katalog=33156&c=v3~2_RP2021MP12DP31&&evo=v1433 ! IK-CR-K 1&str=v33#w=)

82. Věkové složení obyvatel podle pohlaví a základních věkových skupin: Český statistický úřad; 2022. [cit. 2023-08-16] Available from:
[https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/index.jsf?page=vystup-objekt&pvo=DEM01&z=T&f=TABULKA&skupId=606&katalog=33156&c=v3~2_RP2022MP12DP31&&evo=v1433 ! IK-CR-K 1&str=v33.](https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/index.jsf?page=vystup-objekt&pvo=DEM01&z=T&f=TABULKA&skupId=606&katalog=33156&c=v3~2_RP2022MP12DP31&&evo=v1433 ! IK-CR-K 1&str=v33)