



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav epidemiologie

Lenka Krajčiová

**Chřipka a problematika pandemického
plánování**

*Influenza and problems of pandemic
planning*

Diplomová práce

Praha, říjen 2008

Autor práce: Lenka Krajčiová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Jan Kynčl, Ph.D.**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav epidemiologie**

3.LF UK

Datum a rok obhajoby: 11.11.2008

Prohlášení

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

V Praze dne

Lenka Krajčiová

OBSAH

ÚVOD	6
1. CHŘIPKA	7
1.1 Původce onemocnění a epidemiologická charakteristika	7
1.1.1 Struktura a vlastnosti původce.....	7
1.1.2 Proměnlivost viru chřipky.....	8
1.1.3 Názvosloví virů chřipky.....	9
1.1.4 Z historie chřipkového viru.....	10
1.1.5 Evoluce a hostitelé.....	11
1.1.6 Epidemiologie chřipky.....	12
1.2 Patogeneze a klinický průběh onemocnění	13
1.2.1 Patogeneze.....	13
1.2.2 Klinický průběh chřipkového onemocnění.....	14
1.3 Surveillance chřipky a ostatních respiračních virů	15
1.4 Laboratorní diagnostika	16
1.4.1 Přímý průkaz viru.....	16
1.4.2 Sérologická diagnostika.....	16
1.5 Možnosti prevence chřipky	18
1.5.1 Vakcinace.....	18
1.5.2 Antivirotika.....	21
1.5.3 Protiepidemická opatření.....	22
1.6 Léčba chřipky	22
1.6.1 Symptomatická léčba.....	22
1.6.2 Antivirotika.....	22
2. PTAČÍ CHŘIPKA	25
2.1 Etiologie ptačí chřipky	25
2.2 Epidemiologická charakteristika	26
2.3 Příznaky onemocnění způsobené subtypem viru ptačí chřipky	29
2.4 Diagnostika	30
2.5 Terapie	30
2.6 Možnosti prevence ptačí chřipky	31
2.6.1 Očkování proti ptačí chřipce.....	31
2.6.2 Antivirotika.....	31
2.6.3 Nеспецифické preventivní opatření.....	32
2.6.4 Doporučení pro zdravotníky v non-pandemických oblastech.....	32
3. PANDEMIE CHŘIPKY	33
3.1 Desatero pandemie	34
3.2 Popis pandemické situace	37
3.3 Historie pandemie	40
3.3.1 Španělská chřipka.....	40
3.3.2 Asijská chřipka.....	41
3.3.3 Hongkongská chřipka.....	42
3.3.4 Ruská chřipka.....	42
3.4 Dopady pandemie	42

3.5	Pandemické plány WHO a EU.....	44
3.6	Pandemický plán ČR.....	45
ZÁVĚR		49
SOUHRN		50
SUMMARY		51
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY		52

ÚVOD

Chřipka patří mezi nejčastější virová onemocnění. Každoročně probíhá v epidemiích, které zasahují Českou republiku v zimním období. Vyvolavatelem jsou viry chřipky ze skupiny Ortomyxovirů, u kterých rozeznáváme tři typy označované jako A, B a C.

V důsledku pandemie chřipky, která zasáhla lidstvo v roce 1918, se tato choroba až do objevení AIDS stala nejvíce zkoumaným virovým onemocněním. Vyžádala si vytvoření mezinárodní sítě laboratoří a pracovišť na monitorování změn viru a jeho šíření v populaci s cílem předpovědět epidemie a pandemie a připravit se na ně. Do spolupráce zapojila vědce, praktické lékaře, virology, epidemiology, farmaceutické firmy, veterinární lékaře i vedoucí zdravotnické pracovníky. Navzdory veškeré snaze a získaným poznatkům zůstávají mnohé aspekty tohoto onemocnění neobjasněné nebo jsou objasněny jenom částečně. Autority se shodují na tom, že další pandemie přijde pravděpodobně v nejbližším desetiletí. Proto je zapotřebí přijmout všechna opatření, která by zmírnila její následky, aby se tragédie roku 1918 již neopakovala. Největší hrozbu pro vznik pandemie v současnosti představuje kmen viru ptačí chřipky H5N1. V roce 2006 byl přijat a schválen Pandemický plán České republiky, který vychází ze současných doporučení WHO a Evropské unie pro národní pandemické plány.

Tato práce shrnuje aktuální poznatky z oblasti chřipky, ptačí chřipky, pandemie, pandemického plánování a možností prevence.

1. CHRÍPKA

Původce onemocnění a epidemiologická charakteristika nákazy

1.1.1 Struktura a vlastnosti původce

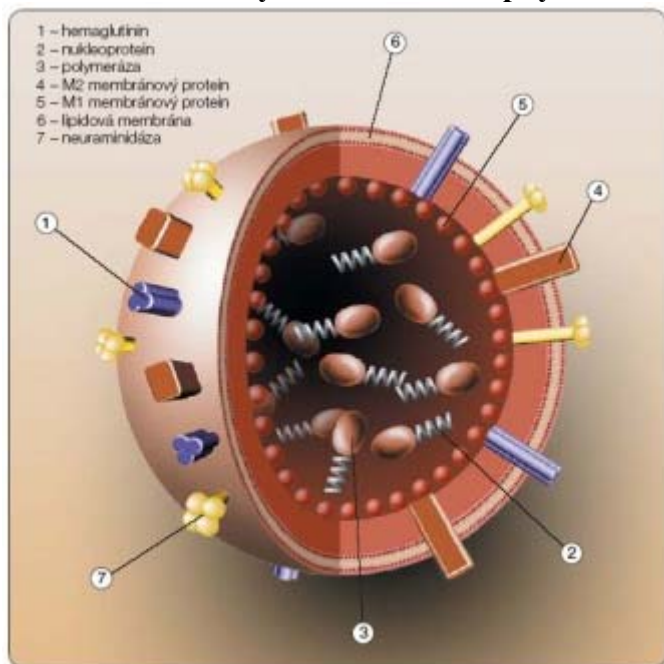
Viry chřipky jsou viry středně velké o velikosti 80 – 120 nm, sférického, elipsoidního, někdy i vláknitého tvaru, patřící do skupiny Ortomyxovirů. Na základě rozdílů v ribonukleoproteinech a v matrixových proteinech v jádře se rozlišují tři typy virů, které taxonomicky představují tři rody- Influenzavirus A, B a C. Zatímco viry chřipky typu B a C vyvolávají infekci jen u lidí, typ A byl izolován i u různých zvířat, hlavně u vodních ptáků (A Avian), prasat (A Swine) a koní (A Equi).

Virus chřipky je citlivý na změnu vlastností prostředí. Zabije ho teplo 56 °C za 30 minut, pokles pH na 3 i tukové rozpouštědla. Struktura viru chřipky typu A a B je podobná (obr.1). Skládá se z obalu obsahujícího na povrchu glykoproteiny hemaglutinin H a neuraminidázu N, které jsou hlavními strukturálními a antigenními složkami. Jsou proměnlivé a podmiňují rozlišení antigenních subtypů a jejich variant u virů chřipky A a B. V současnosti je známých 16 různých hemaglutininů označovaných pořadovými čísly ($H_1 - H_{16}$) a 9 různých neuraminidáz ($N_1 - N_9$). Oba glykoproteidy jsou na vnitřní straně obalu zakotveny v membránovém (matrixovém) proreinu M_1 . Do obalu je vložen i nejmenší neglykosylovaný transmembránový protein M_2 , který má funkci protonového kanálu.

Virus chřipky C má pouze jeden povrchový glykoprotein, který se uplatňuje buď jako hemaglutinin, nebo jako enzym destruující receptory, který má povahu esterázy. Virus chřipky typu C nikdy nevyvolává epidemie, způsobuje většinou lehké infekce horních cest dýchacích a spojivek.(4) Z vnitřní strany je matrixový protein. Jádro virionu obsahuje nukleokapsidu, která se skládá z virového geonomu, proteinu NP a komplexu RNA-transkriptázy, a membránový protein M_1 . Genom viru tvoří jednořetězcová RNA negativní polarity rozdělená do více segmentů (8 u chřipky typu A a B, 7 u typu C). Jednotlivé úseky RNA jsou obalené nukleokapsidovým proteinem NP a tvoří tak nukleokapsidu s helikální symetrií. S ní je spojen transkriptázový komplex (tvořený třemi proteiny PA, PB1 a PB2). Membránový protein M_1 stabilizuje virovou částici a interaguje s obalem viru a v jádře s nukleokapsidou. Jednotlivé segmenty RNA obsahují geny kódující příslušné proteiny. Proteiny nukleokapsidy a membránové proteiny jsou relativně neměnné a specifické pro každý typ chřipky. Povrchové glykoproteidy hemaglutinin a neuraminidáza jsou proměnlivé a podmiňují rozlišení antigenních

subtypů a jejich variant u virů chřipky A a B. Na rozdíl od typu A nevytváří typ B rozdílné antigenní subtypy, ale k antigenním změnám v něm taky dochází, i když mnohem pomaleji. Typ B proto vyvolává spíš sporadické onemocnění, případně epidemie menšího rozsahu, které obvykle navazují na epidemie vyvolané typem viru chřipky A.(4)

Obr. 1 Schematický náčrt viru chřipky A



Obr. 1 Schematický náčrt viru chřipky A; podle [12] – Beran, et al., 2005

www.remedia.cz 4/2006

1.1.2 Proměnlivost viru chřipky

Ortomyxoviry se liší od většiny ostatních virů zejména tím, že mají segmentovaný genom. Tato relativně neobvyklá vlastnost jim poskytuje možnost využívat značného stupně genetické variability. Bodovými mutacemi a následnými změnami sekvence aminokyselin ve vazebném místě, na který se váží protilátky, dochází k plynule probíhajícím menším antigenním změnám převládajících subtypů viru chřipky typu A a probíhá selekce mutant, které nemohou být stávajícími protilátkami neutralizovány. Tyto změny se označují jako antigenní drift. Podobné najdeme i u viru typu B (tab.č.1). Driftové změny chřipkového viru soustavně pokračují a proto může dojít i reinfekci osob, které již nákazu daným subtypem překonaly. Následkem těchto drobných změn povrchových antigenů v rámci subtypu jsou každoroční menší epidemie.(5)

U lidských virů chřipky typu A bývá v různých intervalech (10-30 let) zaznamenána zásadní změna povrchových antigenů kmenů cirkulujících v

populaci, čímž dojde ke vzniku zcela nového subtypu. Tyto změny týkající se buď jen hemaglutininu nebo i neuraminidázy se nazývají antigenní shift. Nový subtyp se objevuje náhle a rychle převládne. Šíření infekce má zpravidla pandemický charakter a kromě většího počtu nemocných je také provázeno významným vzestupem úmrtnosti.

Virus chřipky A byl příčinou všech velkých pandemií v lidské populaci. Je jediným známým virem chřipky, který kromě člověka infikuje i živočichy. Proto je také relativně nejlépe prozkoumán. Typ A má velké množství subtypů, jejichž povrchové antigeny hemaglutininu a neuraminidázy se vzájemně liší. Většina humánních infekcí během posledního století je spojena s prvními třemi odlišnými HA a se dvěma NA. Protože RNA genom je segmentovaný, je možné se setkat s nejrůznějšími kombinacemi povrchových antigenů hemaglutininu a neuraminidázy.(4)

Tab.č. 1 Typy virů chřipky

Chřipkový virus typu A	Chřipkový virus typu B	Chřipkový virus typu C
16 hemaglutininů	pouze 1 typ	pouze 1 typ
9 neuraminidáz		
zvířecí rezervoár	není zvířecí rezervoár	není zvířecí rezervoár
shift, drift	drift	drift
epidemiologicky nejzávažnější	nemá pandemický potenciál	klinicky mírné projevy nemá pandemický potenciál epidemiologicky nejméně závažný

1.1.3 Názvosloví virů chřipky

Izolovaný kmen chřipkového viru se označuje názvem, v kterém je označení typu, subtypu, místa, laboratorního čísla a roku izolace. Například v sezóně 2004/2005 dominovaly v Evropě viry antigenně podobné chřipkovému viru A (H₃N₂)/California/ 7/ 04:

Typ viru = A

Subtyp = H₃N₂

Místo izolace = California
Laboratorní číslo = 7
Rok izolace = 2004

Virus chřipky typu B se uvádí bez subtypového kódu. Například očkovací látka určená pro sezonu 2003/2004 byla připravená z kmenů antigeně podobných kmenu B/ Sichuan/ 379/ 99:

Typ viru = B
Místo izolace = Sichuan
Laboratorní číslo = 379
Rok izolace = 1999

1.1.4 Z historie chřipkového viru

Epidemie vysoce nakažlivých onemocnění dýchacích cest, které jsou popisovány už od středověku, měly podle doložených zpráv velmi podobný průběh jako epidemie vyvolané virem chřipky. Od roku 1700 až do roku 1890 proběhlo nejméně 10 pandemií akutních respiračních onemocnění u lidí. Díky séroarcheologickým studiím nyní víme, že pandemie v letech 1889-1890 byla skutečně způsobena virem chřipky - subtypem A (H₂N₂). (4)

Úplně prvním chřipkovým kmenem, který byl izolován, byl ptačí kmen subtypu H₇. Vzhledem k současným znalostem o aviárních kmenech není překvapující, že se jednalo o jeden ze dvou vysoce patogenních subtypů (druhým je subtyp H₅).

První pandemií chřipky ve 20. století byla tzv. španělská chřipka (1918-1919). Ničivé následky pandemie nutily k pátrání po etiologickém původci této katastrofy, ale teprve v roce 1931 R. Shope izoloval první virus chřipky, a to z nemocného prasete. O dva roky později během chřipkové epidemie ve Velké Británii se W. Smithovi a jeho spolupracovníkům z Londýna podařilo izolovat první lidský virus chřipky z výtěrů pacientů. Teprve detekce protilátek proti dříve prodělaným chřipkovým infekcím v sérech různě starých lidí, kteří žili v období před pandemií, poskytla v roce 1983 nepřímý důkaz předcházející cirkulace viru chřipky A (H₁N₁) v populaci.

V roce 1940 izoloval T. Francis virus chřipky, který se lišil od prvního izolovaného humánního viru z roku 1933 a byl označen jako virus chřipky typu B. První virus chřipky dalšího typu C prokázal R.M. Taylor v roce 1947. Pro Československo bylo významnou událostí, že se v roce 1956 podařilo českým vědcům izolovat první virus chřipky z koní. (5)

1.1.5 Evoluce a hostitelé

Chřipka je typem virového onemocnění, jehož nejdůležitějším rysem je stálá evoluce původce. Základním genovým rezervoárem virů chřipky typu A jsou divoce žijící stěhovaví vodní ptáci, přirozenými hostiteli jsou kromě člověka prase, kůň, domácí i divoce žijící ptáci a někteří mořští savci (tuleni, velryby). Virus typu B je omezen jen na člověka a virus typu C byl izolován z člověka a prasete. Všech 16 hemaglutininů chřipky typu A bylo prokázáno u vodních ptáků, 3 u člověka (H_1, H_2, H_3), 2 u prasat (H_1, H_3) a 2 u koní (H_3, H_7). Většina studií viru chřipky vodních ptáků se týká divokých kachen. Bylo prokázáno, že replikace probíhá většinou v buňkách střevního traktu, neobjevují se příznaky choroby a viry jsou vylučovány ve vysoké koncentraci ve fekáliích. Znamená to, že vodní ptáci mohou velmi účinným způsobem přenášet chřipku - fekáliemi ve vodní potravě. Šíření pokračuje dál během migrace a vede k nákaze dalších volně žijících i domestikovaných ptačích druhů i savců. U lidí, prasat a koní vykazují viry chřipky typu A jak antigenní drift, tak i antigenní shift. Rychlost těchto evolučních změn je nejvyšší u člověka. Viry chřipky u vodních ptáků zůstávají antigenně poměrně stabilní. Existující antigenní rozdíly v hemaglutininu a neuraminidáze a odrážejí rozdílnost fylogenetických linií - euroasijské a severoamerické.

Rychlá evoluce viru chřipky typu A u člověka i jiných savců je založena na vložení jednotlivých RNA segmentů nebo celého viru z ptačího genofondu do hostitelské buňky. Evoluční změny se dotýkají nejen povrchových antigenů, ale i ostatních genomových segmentů typu A i B. Tato proměnlivost vedoucí k nahromadění molekulárních změn může probíhat několika rozdílnými mechanismy. Mezi nejdůležitější patří bodové mutace - substituce, delece, inserce, vedoucí k antigennímu driftu a genovému smísení (výměna celých segmentů) dvou cirkulujících kmenů viru v jednom hostiteli, které vyústí v antigenní shift. U zvířat častěji dochází k přenosu celého viru na nového hostitele. Jako příklad lze uvést vážná onemocnění koní v Číně v roce 1989 a 1990 vyvolána ptačím virem A(H_3N_8)

Existují důkazy i pro mezidruhový přenos na člověka. V roce 1997 způsobil virus chřipky A(H_5N_1) v Hongkongu epidemii drůbeže a následně onemocnělo 18 lidí, z nichž 6 zemřelo. V tomto případě by bylo možné hovořit o zoonóze - nemoci přenosné ze zvířete na člověka, kdy zpravidla již nedochází k dalšímu šíření mezi lidmi. Prasečí A (H_1N_1) a A (H_3N_2) se přenášejí na člověka poměrně běžně, ale vyvolávají většinou jen benigní infekci bez příznaků onemocnění. Nicméně v roce 1976 v New Jersey klasický prasečí virus infikoval 5 vojenských rekrutů a jeden z nich onemocněl podlehl. Vzhledem k tomu, že prasečí trachea obsahuje receptory jak pro ptačí, tak pro lidské viry chřipky, může být vhodným prostředím pro genové smísení lidských a ptačích virů. Přenos ptačích virů na prase může být počátečním krokem k mezidruhovému přenosu na člověka. Důkazem pro toto tvrzení je, že pandemie v roce 1957 - A (H_2N_2) a v roce 1968 - A (H_3N_1) vyvolaly viry typu A z euroasijské ptačí linie a byly přeneseny na člověka z prasete po genovém smísení s běžně cirkulujícím lidským virem.(4)

1.1.6 Epidemiologie chřipky

K přenosu onemocnění dochází především kapénkovou infekcí, neboť nemocný člověk vykašlává značné množství infekčního aerosolu. V přenosu viru se uplatňuje hlavně přímý kontakt s nemocným. Vzhledem ke schopnostem chřipkového viru přežít řadu hodin na různých plochách (kličky, telefonní sluchátko apod.) není bezvýznamný ani přenos touto cestou (nepřímý přenos kontaminovanými rukama a předměty se nesmí podceňovat).(5) Virus je odolný vůči vyschnutí, na plášti přežívá několik hodin, v prachu při pokojové teplotě i několik dní.(1)

Onemocnět chřipkou je možné v každém věku, většinou bývá nejvíce nemocných mezi školáky a ve skupině mladých dospělých. Inkubační doba je obvykle 1-3 dny. Po prodělaném onemocnění se vyvíjí typově i subtypově specifická imunita. Protilátky tudíž nechrání před onemocněním novou variantou subtypu viru. Kýchání či kašlání mechanicky napomáhají šíření i dalších agens včetně bakteriálních, což potvrzuje například zvýšený výskyt invazivních meningokokových onemocnění během chřipkové epidemie a krátce po ní, kdy se uplatňuje ještě navíc faktor snížené imunity oslabeného organismu po onemocnění chřipkou.

Virus chřipky je v době epidemie hlavním původcem respiračních onemocnění ve všech věkových kategoriích. Mimo chřipkovou epidemii lze virus ojediněle izolovat při sporadických onemocněních horných cest dýchacích. Každoročně je virem chřipky infikována asi jedna třetina obyvatel. Z toho počtu asi čtvrtina zjevně onemocní a 1% musí být hospitalizováno, přičemž 8% hospitalizovaných zemře. V České republice je hlášeno ročně několik desítek až stovek úmrtí na chřipku, tj. v přímé souvislosti s chřipkou. K dalším úmrtím dochází v důsledku komplikací chřipkového onemocnění a chřipka je uvedena jako vedlejší diagnóza.(5)

Studie, která měla za cíl stanovení excessu úmrtí v důsledku chřipky v České republice, vedla ke zjištění, že v období 1982-2000 došlo v důsledku chřipky průměrně ke 2 661 úmrtím za rok, což představuje 2,17% všech úmrtí v České republice. Při hodnocení vlivu chřipky na úmrtí na nemoci oběhové soustavy došlo průměrně každý rok k 1 752 úmrtím, tj. k 2,57% z těchto úmrtí. Není překvapením, že u úmrtí na nemoci oběhové soustavy je prokázán vyšší vliv chřipky ve srovnání se všemi úmrtími. Role řady původců infekčních onemocnění na vznik aterosklerózy je navíc dobře známa již více než století. Chřipka působí na cévní systém na mnoha místech, především prostřednictvím výrazně zvýšeného počtu prozánětlivých a protrombotických cytokinů. Působí dysfunkci endotelu, zvýšení viskozity plazmy, tachykardii, uvolnění endogenních katecholaminů. Na základě klinických studií a pokusů na zvířatech někteří autoři naznačují, že virus chřipky může hrát v rozvoji aterosklerózy dokonce kauzální roli.

Termínem „v důsledku chřipky“ se rozumí situace, kdy člověk onemocněl chřipkou a v návaznosti na toto onemocnění u něho došlo například k bakteriální

pneumonii, metabolickému rozvratu, zhoršení dlouhodobého chronického onemocnění srdce a cév či jinému závažnému onemocnění nebo ke zhoršení dlouhodobého chronického onemocnění, které vedlo ke smrti dotyčného. Chřipka je v takovém případě iniciátorem, který spouští kaskádu vedoucí až k úmrtí člověka. Při tomto pohledu je možné považovat zmíněné úmrtí za úmrtí „v důsledku chřipky“. Tento postup výpočtu je v různých modifikacích standardně používán v mnoha zemích po desítky let.

Během sezón, kdy chřipková aktivita byla nízká (např. 1994/1995), byla úmrtnost taktéž nízká. Nejvyšší počty úmrtí během chřipkových epidemií byly spojeny s cirkulací viru chřipky subtypu A (H₃N₂), který způsobuje závažnější průběh nemoci.(5)

Chřipka se vyskytuje na celém světě. Každý rok dochází ke vzniku epidemií vyvolaných virem chřipky typu A. Chřipková epidemie má sezónní charakter a obecně je vázáná na chladné období. V Evropě vzniká obvykle na přelomu kalendářního roku a zpravidla trvá 4-8 týdnů. K šíření chřipkového viru v Evropě většinou dochází od západu k východu. Platí to nejen v současnosti, ale uvedený jev byl pozorován již ve 20. letech 20. století. Významný vliv na rychlost šíření chřipky na velké vzdálenosti má letecká doprava. Na jižní polokouli probíhá obvykle chřipková epidemie také v průběhu zimního období, tedy od května do září. V tropické oblasti není přesně ohraničené období výskytu. Chřipkové viry je možné u lidí izolovat v průběhu celého roku, s vyšším výskytem v době monzunů.(5)

1.2 Patogeneze a klinický průběh onemocnění

1.2.1 Patogeneze

Virus chřipky proniká u člověka do buněk tracheobronchiálního epitelu, kde se replikuje již 4 hodiny po infikování. Replikuje se v jádře hostitelské buňky, kde vznikají nové nukleokapsidy. Obal získávají viriony pučením z cytoplazmatické membrány infikované buňky. Přichycení viru k buňce je zprostředkováno vazbou hemaglutininu na receptor vnímavé buňky. Po adsorpci probíhá endocytóza, kterou vnikají viriony do buňky ve formě obalené vezikuly (endozomu). Nízké pH endozomu vede ke konformační změně hemaglutininu a virová membrána splyne se stěnou endozomu. Současně procházejí protony přes iontový kanál M₂ do virionu a protein M₁ se v důsledku snížení pH oddělí od nukleokapsidy a uvolní se do cytoplazmy infikované buňky. Nukleokapsida s transkriptázovým komplexem se přesune do jádra, nukleoprotein je rozložen buněčnými proteázami a probíhá přepis a replikace. Virus destruuje napadnuté buňky a uvolňuje se z nich ve velkém množství. Uvolněné viry napadají další buňky. Vzniká edém a difúzní zánět sliznice s následnou tvorbou hlenu.

Viry chřipky se replikují u většiny savců včetně člověka v buňkách řasinkového epitelu dýchacího ústrojí a šíří se kapénkovou infekcí. U ptáků se množí přednostně v buňkách střevního traktu a šíří se fekáliemi.

1.2.2 Klinický průběh chřipkového onemocnění

Chřipka začíná obvykle náhle, z plného zdraví vzestupem teploty na 39°C a více, která bývá doprovázená zimnicí, celkovou slabostí, bolestmi hlavy (hlavně za očima), bolestmi svalů a kloubů. S odstupem několika hodin se přidává suchý kašel a pálení v krku. Na rozdíl od mnoha dalších virových onemocnění není u chřipky výrazná rýma. V objektivním nálezu je zduření sliznice nosu a hltanu, někdy herpes labialis. V krevním obraze je leukopenie s lymfopenií a aneozinofilií. Kromě uvedených příznaků mohou být přítomny závratě, bolesti hrudníku, zánět spojivek, nechutenství, méně často zvracení a průjem. Klinické příznaky trvají 2 až 7 dní, k úplnému uzdravení dochází obvykle do dvou týdnů od prvních příznaků. Pocit únavy může přetrvávat i několik týdnů. Spektrum klinického průběhu chřipkového onemocnění je velmi široké- od symptomatické infekce až po multisystémové komplikace postihující plíce, srdce, mozek, játra, ledviny a svaly. Klinický průběh onemocnění ovlivňují mnohé faktory, jako jsou věk, chronická onemocnění, poruchy imunity, kouření apod.

U perakutně probíhajících případů může chřipka končit úmrtím v prvních dnech onemocnění. Nekomplikované onemocnění trvá přibližně týden, avšak u značné části případů dochází ke komplikacím, nejčastěji k otitidám, sinusitidám a pneumoniím. Méně často se můžou rozvinout komplikace postihující srdce (myokarditidy, perikarditidy), nervový systém (křeče, parézy, Reyův syndrom) Výskyt neurologických komplikací jako akutní encefalitida a encefalopatie byli zjištěné v souvislosti s chřipkovým onemocněním hlavně u malých dětí v Japonsku.(1) Primární virové nebo sekundární bakteriální záněty plic jsou nejčastější příčinou úmrtí v souvislosti s chřipkou. Komplikace bývají vyvolány zejména bakteriálními agens, případně pneumonie se často uplatňují *Streptococcus pneumoniae*, *Stafylococcus aureus* nebo *Haemophilus influenzae*. Jako chřipka se v laické populaci často označují klinicky mírnější onemocnění dýchacích cest způsobené jinými viry. Na rozdíl od chřipky se u nich vyvíjejí postupně klinické příznaky jako bolest hrdla, kýchaní, rýma kašel, bez výraznější bolesti hlavy a svalů, bez zimnice a pocitu nadměrného vyčerpání s horečkou jen zřídka nad 38°C (tab.č.2). K nejčastějším původcům akutních respiračních onemocnění řadíme, kromě virů chřipky, adenoviry, enteroviry, rinoviry, koronaviry, mykoplazma.

Tab.č.2 Porovnání příznaků nachlazení a chřipky

Příznaky	Nachlazení	Chřipka
Horečka	vzácně u dospělých a starších, u dětí nejčastěji do 38°C	obvykle nad 39°C, někdy až 40°C, trvá 3-4 dny
začátek onemocnění	postupné rozvíjení příznaků	náhle
bolesti hlavy	Vzácně	urputné, často za očima
bolesti svalů	Mírné	často a výrazné
únava a slabost	Mírná	může přetrvávat 2 a víc týdnů
extrémní vyčerpání	Nikdy	může být velmi silné
Rýma	Často	někdy
Kýchání	Často	někdy
bolest hrdla	Často	někdy
Kašel	mírný, suchý	výrazný

1.3 Surveillance chřipky a ostatních respiračních virů

Od roku 1947 se pod vedením Světové zdravotnické organizace začal vytvářet mezinárodní program surveillance chřipky (bdělost či dohled na chřipkou). Cílem je včasné zachycení začátku epidemie a časná identifikace původce s porovnáním virů kolujících v populaci se složením očkovací látky. Představuje jeden z nejdůležitějších mechanismů kontroly cirkulace chřipkového viru v populaci, do nějž je zapojena Česká republika. Program má 2 části- epidemiologickou a virologickou.

Epidemiologická surveillance je založena na sledování počtu pacientů s akutní respirační infekcí (ARI), případně s infekcí podobnou chřipce (ILI) a počtu komplikací při respiračním infektu v jednotlivých věkových skupinách. Hlášení se provádí v týdenních intervalech prostřednictvím speciální internetové sítě do Státního zdravotního ústavu v Praze, kde jsou data analyzována a jejich výstupem je vyjádření celkové nemocnosti pomocí relativního čísla tj. počet nemocných s ARI/ ILI na 100 000 obyvatel, v jednotlivých okresech, krajích, i v rámci celé České republiky. Z dynamiky hodnot nemocnosti lze se značnou přesností usoudit na nástup a epidemické šíření nejen chřipky, ale i jiných respiračních virů.

Program virologické surveillance je zaměřen na laboratorní diagnostiku a včasnou identifikaci původce ARI/ ILI. Zahrnuje pravidelné vyšetřování nazofaryngeálních sekretů nebo párových sér od pacientů s ARI/ ILI nejen se zřetelem na průkaz viru chřipky, ale i dalších významných virových respiračních patogenů.

Epidemiologické údaje spolu s laboratorními nálezy pak tvoří velmi citlivý monitorovací systém, jehož pomocí můžeme usuzovat na epidemický i

neepidemický výskyt viru nejvíce sledovaného- chřipky, ale zároveň máme informace i o cirkulaci dalších virových respiračních agens. Tento monitoring probíhající po celý rok umožňuje včas provádět protiepidemická a jiná opatření. Údaje z České republiky jsou následně poskytovány do databáze Světové zdravotnické organizace (sít' FluNet) a zároveň do databáze evropské European Influenza Surveillance Scheme. Obě tyto sítě sledují a analyzují výskyt chřipky v mezinárodním měřítku. Národní surveillance programy pak tvoří základní pilíře pandemického plánování.(4)

1.4 Laboratorní diagnostika

Jak bylo uvedeno výše, laboratorní diagnostika chřipky představuje důležitý nástroj kontroly této infekce. Laboratorně se chřipka dokazuje izolací viru, tedy přímým důkazem viru, resp. jeho antigenů, nebo důkazem protilátek proti viru chřipky v séru nemocného. Pokusy o izolaci viru probíhají na kuřecích embryích (KE) a na buněčných kulturách (BK). Izolace viru je velmi důležitá z hlediska sledování antigenních vlastností virů cirkulujících v populaci, které napomáhají výběru vhodného složení očkovací látky.

1.4.1 Přímý průkaz viru

Rychlá diagnostika chřipky spočívá v potvrzení přítomnosti viru v buňkách. Buňky na izolační pokusy a průkaz viru se získávají výtěrem z nazofaryngeální a nosní sliznice nebo výplachem těchto sliznic. Odběr se provádí pomocí sterilní odběrové soupravy. Enzymová imunoanalýza (EIA), imunofluorescence (IF) a reverzní transkriptáza-polymerázová řetězová reakce (RT-PCR) se používají na přímý průkaz viru v médiu, do kterého byl vložen tampon s výtěrem nosohltanu, v médiu nad infikovanými buněčnými kulturami, nebo v tekutinách infikovaných kuřecích zárodků.

1.4.2 Sérologická diagnostika

Současně s přímým průkazem viru je vhodné udělat sérologické vyšetření. Sérologická diagnostika spočívá ve zjišťování přítomnosti protilátek proti virům chřipky A (H₃N₂), A (H₁N₁) a typu B. Používá se metodika komplement-fixačního testu (KFR) a hemaglutinačně- inhibičního testu (HIT). Komplement-

fixační test zachytí včasné protilátky, které však brzy vymizí. Hemaglutinačně-inhibičním testem se prokazují protilátky stoupající sedmý den od začátku onemocnění, které v nízkých hladinách zůstávají natrvalo. Diagnostika onemocnění je založená na sledování dynamiky vzestupu protilátek. Pacienta je proto nutné vyšetřit v počátečním stadiu a následně pak za dva až tři týdny. Tato metoda má své zastoupení také v diferenciální diagnostice ostatních respiračních onemocnění (tab.č.3).

Tab.č.3 Přehled laboratorní diagnostiky viru chřipky

Metoda		Vzorek	Čas vyšetření
průkaz viru	IF	nazofaryngeální výtěr,	1.den
	RT-PCR	výplach	1- 2 dny
	EIA*		20 min.
izolace viru	na BK	nazofaryngeální výtěr,	2- 5 dní
	na KE	výplach	2- 4 týdny
průkaz protilátek	KFR	dvojice sér v rozpětí 2- 3	2- 3 týdny
	HIT	týdnů	2- 3 týdny

* možné provést i u lůžka pacienta a v ambulanci

Tab.č.4 Rozdělení metod diagnostiky chřipky z hlediska trvání testu

Retrospektivní- výsledek během 4-15 dní	Izolace viru- v buněčné kultuře nebo v kuřecím embryu
	Sérologie- test inhibice hemaglutinace, komplement- fixační test, virus neutralizační test
Rychlé- přímo v klinickém materiálu nebo během první pasáže v buněčných kulturách, výsledek během 4-72 hodin	Enzymová imunoanalýza, imunofluorescence,
	Polymerázová řetězová reakce
	Elektronová mikroskopie
Expresní- tvz. near patient tests, přímý průkaz v klinickém materiálu, výsledek do 30 min.	Quick Vue Influenza A+B test (QUIDEL, USA)
	Directigen Flu A/B (Becton Dickinson, USA)
	Now Flu A/B (Binax, USA)
	QUICK S-INFLU A-B „SEIKEN“ (DENKA SEIKEN, JAPAN)

1.5 Možnosti prevence chřipky

1.5.1 Vakcinace

Očkování proti chřipce je nejdůležitější metoda prevence chřipky a jejich závažných komplikací. Fakt, že pomocí specifického očkování je chřipka preventabilní infekce, je evidentní již desítky let a pionýrské pokusy s očkovací látkou následovaly rychle objev viru samého. První očkovací programy byly uplatněny krátce po druhé světové válce v USA a od té doby je příprava protichřipkové vakcíny, její kvalita a složení předmětem stálého vývoje. Ochranný efekt po očkování nastupuje do dvou týdnů po aplikaci (6). Každoroční očkování proti chřipce je doporučeno osobám, u kterých je žádoucí snížit pravděpodobnost chřipkové infekce. U těchto osob je zvýšené riziko vzniku komplikací. Očkování vede ve všech věkových skupinách ke snížení výskytu onemocnění chřipkou a ke snížení návštěv u lékaře. Snižuje potřebu hospitalizace a úmrtnost ve skupině rizikových osob, výskyt zánětu středního ucha u dětí a pracovní neschopnost u dospělých.

- I. **Inaktivovaná chřipková vakcína parenterální-** poprvé licencovaná v USA v roce 1945. Má ve svém použití víc než půl století dlouhou tradici. Humánní inaktivovaná očkovací látka připravená kultivací viru na vejících se tedy používá více než 60 let. Každá vakcína obsahuje standardně 15 μ g hemaglutininu tří zástupců vakcinálních kmenů (H₁N₁, H₃N₃ a B), které každoročně stanovuje Světová zdravotnická organizace, a které jsou pro výrobce závazné. V současné době se v České republice používají štěpené vakcíny zastoupené přípravky Fluarix, Begrivac a Vaxigrip a subjednotkové, které reprezentuje Influvac. Recentně je registrována virosomální subjednotková vakcína Inflexal V. Tato vakcína rozšiřuje řady subjednotkových vakcín a využívá systém ISIRV (imunostimulační rekonstituovaný influenza virosom), který představuje efektivní systém vpravení virového antigenu do organismu. Virosomou vakcínu je možné klasifikovat jako vakcínu adjuvantní, která je velmi dobře tolerována a zároveň je dostatečně imunogenní. V prevenci chřipky patří inaktivovaná chřipková vakcína aplikovaná parenterálně k nejpoužívanějším. Stimuluje především tvorbu IgG sérových protilátek, subtypově vysoce specifických. Ochranný efekt je proto podmíněn co nejpřesnějším výběrem kmene vzhledem k cirkulujícím variantám. Snášlivost je výborná, vakcína je vhodná prakticky pro celé věkové spektrum očkovaných.
- II. **Živá ateunová vakcína-** má svou tradici především v Rusku a v USA, kde je též od roku 2003 intranazálně podávaná vakcína FluMist. Očkování živou ateunovanou vakcínou vlastně simuluje přirozenou infekci a stimuluje nejen tvorbu sérových IgG protilátek, ale i slizničních IgA a především cytotoxických T lymfocytů. V USA je

tato vakcína určena pro věkovou kategorii 5-49 let s výjimkou těhotných žen. Hlavním důvodem omezení jsou možné nežádoucí účinky- rýma, bolesti v krku a febrilie. Tím jsou z indikačního spektra vyjmuty právě věkové skupiny, u nichž je očkování nejvíce žádoucí, především senioři. Tato očkovací látka by rovněž neměla být podána rodinným příslušníkům a zdravotníkům pečujících o osoby v těžké imunosupresi.

- III. **Inaktivovaná vakcína non-parenterální-** vychází z předpokladu, že vytvoření imunity bez nutnosti využít živý kmen by eliminovalo nežádoucí účinky a rozšířilo spektrum očkovaných. Intranazální aplikace vede k tvorbě lokálních IgA protilátek schopných zamezit replikaci viru. Slizniční aplikace vakcíny použitá na myším modelu vedla k indukci širokého spektra protilátek podporujících výrazně heterosubtypovou imunitu. Nadějnou cestou je zde zesílení účinku pomocí vhodného, klinicky bezpečného adjuvans. Epidermální vakcinace užívá specifický systém, pomocí kterého lze efektivně vpravit trivalentní vakcínu do epidermis. Navozuje solidní titry humorálních protilátek a na rozdíl od aplikace intramuskulární podporuje i tvorbu protilátek slizničních.
- IV. **Vektorové vakcíny (rekombinantní)-** patří do skupiny vakcín živých. Do růstově defektního, ale živého vektoru je vpraven gen pro hemaglutininu či jiný antigen vyvolávající tvorbu projektivních protilátek. Aplikace je možná cestou slizniční i epikutánní. Při očkování dobrovolníků byly obě aplikační formy dobře tolerovány, humorální protilátková odpověď byla výraznější po aplikaci slizniční. Do této skupiny vakcín se řadí i vakcína proti M2 proteinu- **univerzální vakcína proti M2 proteinu**. Extracelulární doména M2 proteinu je vysoce konzervativní. Stimulace tímto antigenem navozuje širokou protilátkovou odpověď napříč různými subtypy. To je především z hlediska pandemické připravenosti velmi významné. Výsledky z modelu na myších jsou nadějně.
- V. **DNA vakcíny-** jsou plazmidy, které obsahují gen, jenž může být po očkování exprimován v savčích buňkách in vivo. Endogenní exprese daného genu vede k tvorbě příslušného antigenu, který pak vyvolá imunitu humorální, buněčnou a v ideálním případě i slizniční. Jedná se tedy o vakcíny, které mohou navozovat imunitu podobnou imunitě přirozeně získané. Nepřehlédnutelnou výhodou je dostupnost přípravy plazmidové DNA a rovněž minimální dávka vedoucí k projektivním účinkům.(4)

V Evropě se s výjimkou Ruska rutinně používá pouze neživá očkovací látka. K očkování je v současnosti používána především inaktivovaná očkovací látka obsahující purifikované části usmrceného viru chřipky- štěpené vakcíny, resp. jeho povrchové antigeny- subjednotkové vakcíny. Složení každé protichřipkové vakcíny je standardní, tj. obsahuje části tří nejčastěji se vyskytujících chřipkových virů, tj. hemaglutininu typu A (H_1N_1), hemaglutininu typu (H_3N_2) a hemaglutininu typu B. Protichřipková vakcína je tedy trivalentní, neboli trivakcínou, obsahující 15 μ g hemaglutininu. Antigenní složení vakcín je každoročně upravováno podle

doporučení Světové zdravotnické organizace. Účinnost vakcíny závisí na antigenní podobnosti viru ve vakcíně s aktuálně cirkulujícími viry. Změna antigenicity nemusí zabránit vzniku onemocnění, ale sníží se závažnost infekce a zmenší se procento komplikací a úmrtí. Očkuje se každý rok před sezónou, nejlépe v listopadu. Imunita se vyvine přibližně za 2 týdny po vakcinaci.

Vakcinace se zvláště doporučuje lidem s chronickým onemocněním, u nichž onemocnění chřipkou obvykle vede ke zhoršení jejich základního onemocnění. Patří sem zejména:

- onemocnění a poruchy funkce průdušek a plic
- srdeční onemocnění
- diabetes mellitus, cystická fibróza
- poruchy imunity a krvetvorby
- pacienti, kteří jsou léčeni imunosupresivou, cytostatiky a zářením
- děti a mladiství (od 6 měsíců do 18 let), kteří jsou léčeni přípravky s kyselinou salicylovou, protože mohou být ohroženi rozvojem Reyeova syndromu

Vakcinace se dále doporučuje:

- osobám starším 65 let, které nepatří k výše uvedeným rizikovým skupinám
- osobám vystaveným zvýšenému riziku infekce v zaměstnání
- osobám, které mohou chřipku přenést na rizikové skupiny

Vakcinace proti chřipce se nedoporučuje osobám přecitlivělým na vaječný albumin nebo na jiné složky vakcíny, ani osobám, které v minulosti měli alergickou reakci na očkování proti chřipce. Očkování je dále třeba odložit u osob s akutním horečnatým onemocněním.

Všechny preparáty určené na očkování proti chřipce jsou všeobecně dobře snášeny. Případné nežádoucí účinky udávané výrobcem můžeme rozdělit na místní a celkové. Z místních komplikací se mohou vyskytnout zčervenání, otok, bolest, vzácně zvětšení lymfatických uzlin v blízkosti místa injekce. Tyto příznaky jsou přechodné a většinou během dvou dnů samovolně vymizí. Mezi celkové komplikace patří únava, bolesti hlavy, svalů a kloubů, pocení, třes, zvýšená teplota, gastrointestinální syndromy, vzácně neuralgie, parestezie, křeče, přechodná trombocytopenie, velmi vzácně zánětlivé reakce mozku, míchy a periferních nervů, anafylaktický šok, vaskulitis.

Účinnost očkování závisí, kromě podobnosti aktuálně cirkulujícího chřipkového viru s virem obsaženým ve vakcíně, zejména na věku a imunitním stavu očkovaného. U zdravých dospělých do 65 let správně zvolené očkování zabrání onemocnění v 70-90%. U osob nad 65 let a osob s chronickým onemocněním může očkování vyvolat nižší tvorbu protilátek než u zdravých mladých dospělých, a tím mohou zůstat vnímavé na chřipkové onemocnění. Přestože je účinnost očkování maximálně 60%, očkování snižuje potřebu hospitalizace o 30-70% a riziko úmrtí až o 80%.

Přestože se hladina proočkovanosti celosvětově zvyšuje, stále jsou velké možnosti na její další zvýšení. Západoevropské státy měly proočkovanosti v roce 2005 12-26%, USA a Kanada 28-35%, Česká republika v posledních letech dosáhla 7%. Očkovací látky registrované v České republice udává tab.č.4. Uvedený přehled registrovaných vakcín nezaručuje, že se všechny uvedené očkovací látky v aktuální sezóně dováží do České republiky.(4)

Tab.č.5 Inaktivované trivalentní očkovací látky proti chřipce registrované v České republice

Štěpené vakcíny	Subjednotkové vakcíny
BEGRIVAC (Novartis)	FLUAD (Novartis)
FLUARIX (GlaxoSmithKline)	INFLEXAL V- virosomová (Berna Biotech)
VAXIGRIP (Sanofi Pasteur)	INFLUVAC (Solvay Pharmaceuticals)

1.5.2 Antivirotika

Profylaktické použití antivirotik, neboli virostatik, se doporučuje zejména u vysoce rizikových pacientů (např. pacienti po transplantaci, HIV pozitivní, onkologičtí pacienti), u kterých by mohlo onemocnění chřipkou vážně zhoršit jejich zdravotní stav nebo jich ohrozit na životě. Další indikací je riziko onemocnění na ptačí chřipku. Jde o osoby v přímém kontaktu s nemocným, resp. uhynulým zvířetem, u kterého byla potvrzená ptačí chřipka, případně s jeho výkaly.

Antivirotika blokují množení viru ve sliznici dýchacích cest, a tak snižují intenzitu chřipkových příznaků a zkracují dobu trvání onemocnění. Patří sem antivirotika starší generace- amantadin a rimantadin, inhibitory proteinu M2. Používají se již od 80. let 20. století. Tato antivirotika jsou levná, ale mají řadu omezení jako účinek jen u chřipky typu A, vznik rezistentních kmenů a nežádoucích účinků. Na přelomu století se objevila nová antivirotika- blokátory neuraminidázy zanamivir a oseltamivir. Účinkují u chřipky typu A i B a jsou prakticky bez nežádoucích účinků. Nejvíce se pravděpodobně používají v Japonsku, v České republice se mimo jiné vzhledem k vysoké ceně používají minimálně.

I při existenci antivirotika zůstává očkování nadále nejdůležitější metodou prevence chřipky a jejích případných komplikací. Antivirotika jsou důležitým doplňkem prevence a léčby chřipky v období epidemie a především pandemie.

1.5.3 Protiepidemická opatření

Do možnosti prevence chřipky je nutné zařadit i uplatňování protiepidemických opatření, které snižují možnost šíření onemocnění. Jedná se např. o dezinfekci povrchů v předškolních a školních zařízeních, zdravotních či sociálních zařízeních. Výuka o základní osobní hygieně by měla být samozřejmostí. V Japonsku se ve větší míře využívá nošení roušky u nemocných i zdravých lidí. Nošení roušek lze doporučit především zdravotníkům. Germicidní zářiče mají značně omezenou účinnost, neboť první nově příchozí nemocný člověk prostředí opět rychle kontaminuje, navíc se účinnost snižuje se vzdáleností od zářiče.

Významnou roli v prevenci šíření chřipky hraje chování nemocného. Nemocný by měl chřipku „vyležet“ doma a nešířit infekci dále při docházení do školy nebo zaměstnání. Zejména v nemocnicích by se mělo dodržovat pravidlo izolace pacientů se stejným onemocněním na stejném pokoji. Mezi značně diskutované témata patří zákaz návštěv v nemocnicích v období chřipkové epidemie. Tímto zákazem se eliminuje možnost nákazy pacientů nemocnic návštěvami.

1.6 Léčba chřipky

Léčbu chřipky můžeme rozdělit na léčbu symptomatickou a léčbu s využitím antivirotik.

1.6.1 Symptomatická léčba

Léčba chřipky je nejčastěji symptomatická. Spočívá v podávání antipyretik, mukolytik, vitamínů a dostatečném přívodu tekutin. Důležitý je klid na lůžku a izolování nemocného od ostatních členů rodiny, resp. kolektivu. Při vyčerpávajícím suchém kašli jsou indikována antitusika.

1.6.2 Antivirotika

Jak bylo zmíněno výše, antivirotika jsou určena pro vysoce rizikové pacienty. Pro tyto skupiny pacientů je chřipka mimořádně závažným onemocněním, ohrožujícím až na životě. V první řadě je u těchto pacientů indikováno očkování.

Pokud se očkování z různých příčin neuskutečnilo, resp. nevedlo k vytvoření ochranné hladiny protilátek, je nutné zahájit léčbu antivirovými přípravky co nejdříve po objevení se prvních příznaků.

Nejnovější antivirotika působí jako inhibitory neuraminidázy, povrchového enzymu viru, který umožňuje penetraci viru do buňky. Dostupné u nás jsou zanamivir a oseltamivir. Zanamivir je dodáván v inhalační formě. Prostřednictvím inhalační pomůcky Diskhaler se účinná látka dostává přímo na místo replikace viru, tj. na sliznici dýchacích cest. Její účinnost ale závisí na správné inhalaci léku. Inhalační aplikace může být problém hlavně u starších osob. Oseltamivir se dodává ve formě perorálních kapslí.(1)

Přípravky zabraňují průniku virů do buněk, a tím jejich množení. Jsou účinné u chřipky typu A i B bez závislosti na subtypu viru, včetně viru ptačí chřipky. Účinek závisí od včasného podání, co nejdříve od objevení se příznaků onemocnění (do 48 hodin). Zkracují onemocnění o 1,5 až 2 dny, u rizikových pacientů je zkrácení ještě výraznější (2,5 dne). Zmírňují průběh, výrazně snižují počet komplikací a zkracují rekonvalescenci po nemoci. S danými výhodami úzce souvisí i finanční úspora v podobě nižší spotřeby antibiotik a dalších léků potřebných na léčbu komplikací, jako i dřívější návrat pacientů do pracovního poměru. Oba přípravky lze podávat za přísně indikovaných podmínek i preventivně. Dlouhodobé a nekontrolované podávání antivirotik ale může vést k vzniku rezistence a rychlejším antigenním změnám viru.

Ve světě se hlavně v případě pandemie počítá i s léčbou amantadinem a rimantadinem, které jsou cenově dostupnější. Tyto přípravky se pro poměrně časté nežádoucí účinky a vznik rezistence přestaly používat. Jejich nevýhodou je i účinnost jenom proti virům chřipky typu A (tab.č.6)

Tab.č.6 Doporučení pro preskripci při léčbě chřipky

Přípravek	Účinnost na typ viru chřipky	Dávky pro léčbu dospělých (5 dní)	Proporce přerušení léčby pro nežádoucí účinky v %
Amantadin	A	100 mg per os 2x denně	15
Rimantadin	A	100 mg per os 2x denně	6
Zanamivir	A, B	10 mg inhalovat 2x denně	3
Oseltamivir	A, B	75 mg per os 2x denně	3

Při léčbě chřipky antivirotiky vznikají problémy s indikací léčby na onemocnění způsobené skutečně virem chřipky a ne jinými viry. Proto byly vyvinuty rychlé laboratorní testy. Určené jsou pro použití v ambulanci praktického lékaře. Výsledek vyšetření při správném odběru je k dispozici za 20 minut. Omezením je ale cenová náročnost vyšetření. Největší pravděpodobnost léčby skutečné chřipky je během epidemie.

2. PTAČÍ CHRÍPKA

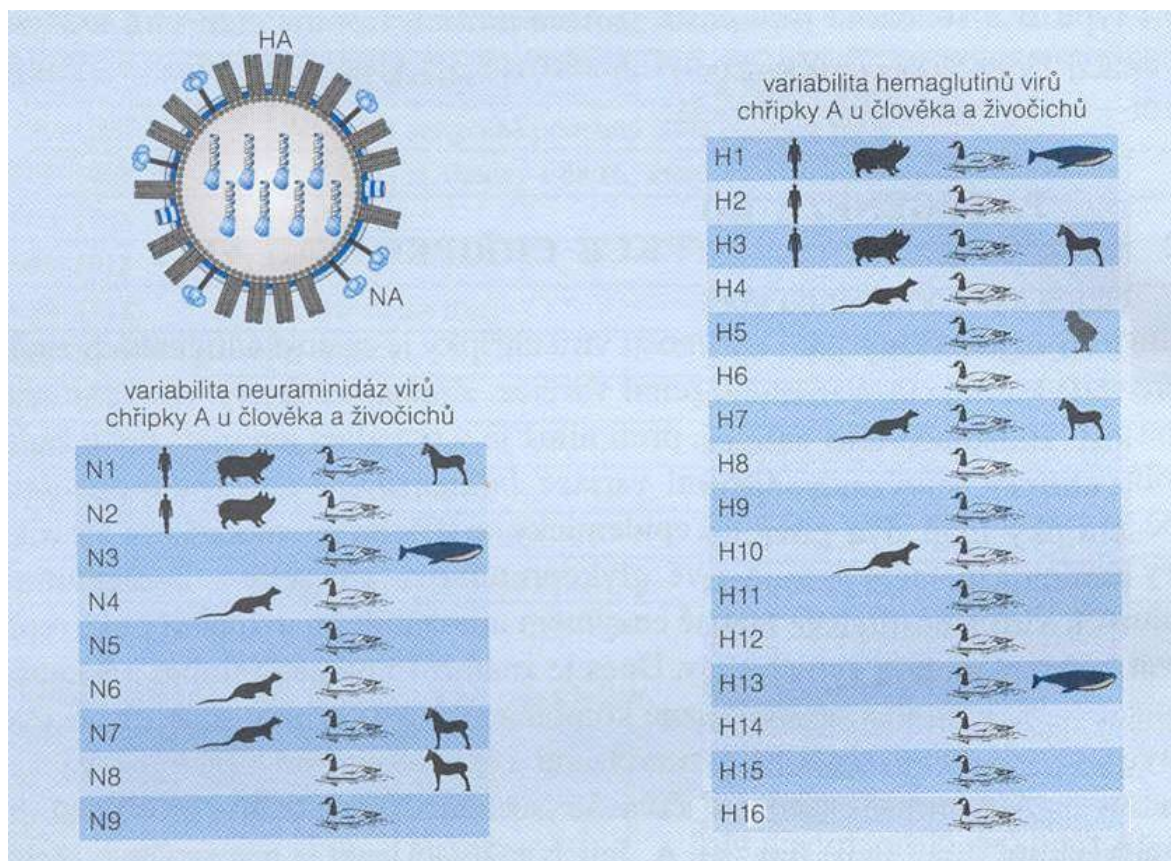
2.1 Etiologie ptačí chřipky

Ptačí chřipka je nakažlivé onemocnění vyvolané RNA virem z čeledi Orthomyxoviridae. Již v roce 1902 byl izolován první ptačí chřipkový virus, ale skutečnost, že patří mezi chřipkové viry, a to do skupiny A, byla zaznamenána teprve v roce 1955. Od té doby byly chřipkové viry izolovány nejen od postižené domácí drůbeže, ale také od zcela zdravých ptáků, zvláště vodních. Mezi domácími ptáky se nákaza šíří nejrychleji, onemocnění se však vyskytuje i u divokých ptáků. Jedná se o nemoc pro daný druh vysoce specifickou, která však za určitých mimořádných okolností může tuto mezidruhovou bariéru překonat a infikován může být i člověk.

Virus ptačí chřipky má na povrchu antigeny hemagglutininu a neuraminidázy, které jsou proměnlivé a podmiňují rozlišování antigenních subtypů. Pro různé antigenní subtypy je charakteristická různá patogenita. Ne všechny způsobují vážnější problémy. Dnes je známo, jak už bylo uvedené výše, 16 hemagglutininů a 9 neuraminidáz. Viry chřipky A se všemi uvedenými hemagglutininy a a neuraminidázami lze izolovat od divokých kachen a dalšího migrujícího vodního ptactva. Některá ptačí (spíše kachní) chřipkové viry A způsobují hromadná onemocnění jen určitých druhů savců, jako prasat, tuleňů, koní, norků, velryb, ale také drůbeže. Člověk je vnímavý jen k virům chřipky A s antigeny H1, H2, H3 a N1, N2 a snad N8 (obr.2) (3). Vzhledem k současným poznatkům víme, že viry s podtypy H5 a H7 mohou stejně jako jiné zmutovat a stát se nejen pro ptačí populaci velmi nebezpečnými. Virus se dále antigenně mění i v průběhu epizoozie. Například virus H5N1 vyvíjí nové mutanty vlivem silného selekčního tlaku, na kterém se může podílet i vakcinace drůbeže. Při zkoumání genetické skladby viru bylo zjištěno, že všechny jeho součásti jsou ptačího původu, tedy že virus neobsahuje žádný lidský genetický materiál. Viry nalezené ve Vietnamu a Thajsku jsou díky genetické skladbě odolné proti jinak funkčním antivirotikům - amantadinu a rimantadinu. Oseltamavir a zanamavir mají pozitivní odezvu na tento kmen H5N1.

U ptáků se onemocnění projevuje ve dvou formách. Při lehčí bývá příznakem jen zježené peří, sekrece z nozder, odmítání pití a potravy nebo méně početné snášky vajec. Těžší forma je pro ptáky vysoce nakažlivá a vede k úhynu velmi záhy po naze. Onemocnění postihuje velkou část vnitřních orgánů a úmrtnost nakaženého ptactva za 48 hodin po naze dosahuje 100%. Kromě příznaků popsaných u lehčí formy se objevuje edém hlavy, cyanóza hřebínku, celková apatie.

Obr.2 Hemagglutinininy a neuraminidázy chřipkových virů A nalézané u člověka, ptáků i savců



2.2 Epidemiologická situace

Poprvé byla ptačí chřipka popsána před 100 lety v Itálii. Onemocnění se čas od času vyskytuje kdekoli na zemi tam, kde je dostatečná hustota vnímavé drůbeže především slepice, krůty a krocan. Málo vnímavé jsou husy a kachny. Vnímavá jsou i prasata, protože mají receptory pro ptačí i lidské kmény a jsou tedy ideálním médiem pro vznik rekombinantních mutant přenosných na člověka, které ohrožují vznikem pandemie.

Ptačí chřipku přenášejí nakažení ptáci trusem, případně slinami a nosními sekrety. Nákaza se dále šíří kontaktem zdravých ptáků s nemocnými nebo s jejich výměšky. Přenos na lidi je zatím možný pouze kontaktem s kontaminovanými ptáky nebo jimi znečištěnými povrchy. Dosud dokladované případy přenosu nákazy na člověka pochází z venkovských oblastí, kde mnoho chovatelů nechává

drůbež, aby se volně pohybovala. Díky tomu se nákaza jednoduše šíří do obydlí a třeba i na místa, kde si hrají děti. Právě ptačí trus, který znečišťuje okolí a povrchy, obsahuje velké množství virových částic. Avšak vzhledem k tradičním chovatelským návykům a faktu, že drůbež je hlavní složkou asijské stravy, není vůle toto počínání chovatelů změnit. K nákaze dochází při přímém styku s uhynulou nebo nemocnou drůbeží. Hrozbou zůstává možnost nákazy z jídla z nemocné nebo uhynulé drůbeže nedostatečně tepelně upraveného či syrového. Zatím však nebyl zaznamenán případ nákazy z vařeného jídla či vajec.

Od roku 1959 došlo ve světě k 25 epizodám ptačí chřipky, avšak současný výskyt viru subtypu H5N1 je první, který postihuje více kontinentů současně a od prosince 2003 ho lze považovat za začátek zvířecí pandemie. Do současnosti byla virem H5N1 infikována zvířata v 61 zemích, z toho drůbež v 43 zemích. Došlo k více než 6200 epidemiím u drůbeže, 300 až 600 milionů kusů drůbeže zemřelo nebo bylo utraceno. V řadě zemí (zejména v Indonésii) má tato situace vliv na pokles HDP.

K přenosu ptačí chřipky na člověka došlo například v roce 1997 v Hong Kongu, kdy bylo nakažených 18 osob vysoce patogenním virem ptačí chřipky A(H5N1), z nichž 6 zemřelo. Od té doby se virus šířil a do roku 2005 postihl drůbež a divě žijící ptáky v státech Asie a Evropy. Byla to Jižní Korea (2003), Japonsko, Thajsko, Kambodža, Laos, Indonésie, Malajsie (2004), Rusko, Kazachstán, Mongolsko, Turecko, Rumunsko, Chorvátsko, Ukrajina (2005), Slovensko, Česká republika a jiné státy Evropy (2006). Do začátku roku 2007 byl virus ptačí chřipky potvrzený u zvířat v 55 zemích. Virus usmrtil miliony kusů drůbeže a velké množství chovů bylo zlikvidováno, aby se zabránilo šíření.

K 12. lednu 2007 bylo hlášených 265 případů onemocnění lidí způsobených virem ptačí chřipky, z nichž 159 (60%) skončilo letálně. Přenos nákazy na člověka se vyskytl v 10 krajínách. K 19. červenci 2008 bylo hlášených 34 případů onemocnění a 26 skončilo letálně (tab.č.7). Kromě přenosu viru A(H5N1) na člověka došlo v roce 2003 k přenosu viru ptačí chřipky A(H7N7) na lidi v Holandsku. Nákaza se přenesla na lidi z nemocných zvířat, postižených bylo až 252 chovů drůbeže. Došlo k jedinému úmrtí veterinárního lékaře s příznaky respirační tísně. Onemocnění nejčastěji probíhalo jako konjunktivitidy, méně často jako chřipce podobná onemocnění dýchacích cest.(1)

Oba viry A(H5N1) a A(H7N7) byly potvrzené i u několika osob, které nebyly v přímém kontaktu s infikovanou drůbeží. Způsob, jakým se nakazily, se nepodařilo objasnit. Důležité ale bylo, že se nákaza se nešířila na další osoby.

Tab.č.7 Kumulativní počet potvrzených případů onemocnění lidí ptačí chřipkou A (H5N1) hlášených SZO 19.6. 2008

Krajina	2003		2004		2005		2006		2007		2008	
	P	†	P	†	P	†	P	†	P	†	P	†
Azerbajdžan	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0
Bangladéš	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Kambodža	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	0	0
Čína	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	3	3
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Egypt	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	7	3
Indonésie	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	18	15
Irag	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0
Lao People's Democratic Republic	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
Myanmar	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Nigerie	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
Pákistán	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0
Thajsko	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0
Turecko	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	5	5
Celkem	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	34	26

P- případy

†- úmrtí

http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2008_06_19/en/index.htm

Obr.3 Schéma vzniku rekombinantního kmene



Šířením viru ptačí chřipky vzrůstá i riziko vzniku nové pandemie. Zvyšují se obavy, že může dojít ke vzniku rekombinantního kmene i při současné infekci člověka virem ptačí a lidské chřipky (obr.3). Virus ptačí chřipky A (H5N1) je nejzávažnějším kandidátem na nový pandemický kmen.

2.3 Příznaky onemocnění způsobené subtypem viru ptačí chřipky

Klinický průběh onemocnění způsobeného virem ptačí chřipky je nejčastěji popisován těmi, kteří ptačí chřipku prodělali a jejich ošetřujícími zdravotníky. Největší počet zpráv s nejvyšší vypovídací hodnotou a možností statistického zpracování a určité prognostiky získala SZO dosud z Thajska.

Příznaky onemocnění virem ptačí chřipky A (H5N1) jsou na začátku v podstatě shodné se symptomy sezónní chřipky. Charakteristická je vysoká horečka nad 38°C, myalgie, suchý kašel. Horní dýchací cesty nebývají postiženy, není vyznačen ani zánět spojivek. Pro infekci tímto subtypem je typický rychle se zhoršující stav. Dochází k dýchacím potížím, což je pro pacienta důvodem k vyhledání lékaře a k případné hospitalizaci. Již v této fázi bývá prokazatelný rentgenologický plicní nález. Téměř všichni pacienti s těžkým průběhem ale mají přibližně 7 dnů po úvodních příznacích RTG obraz s multifokálními, disperzními intersticiálními infiltráty, s konsolidací plicních tkání od velikosti segmentů až po rozsah laloků. Při příjmu pacientů je zjišťován obvykle různý stupeň rozvoje pneumonie a její progresu. U ojedinělých případů předchází těžká gastroenteritida nebo příznaky postižení CNS příznaky akutní respirační insuficience. K dalším možným příznakům patří renální, hepatální, někdy i kardiální insuficience. Hlavní klinické odlišnosti oproti klasické chřipce vyvolané lidskými viry jsou: méně vyznačené postižení horních dýchacích cest, přítomnost multiorgánové dysfunkce až selhání, nevzniká sekundární bakteriální infekce. Dva až čtyři dny před prvními příznaky je udáván kontakt s infikovanou nebo uhynulou drůbeží či divokým ptákem nebo konzumace tepelně neupraveného masa, syrových orgánů a krve. Vzhledem k odlišným stravovacím návykům menšin je nutné klást důraz na pečlivou epidemiologickou anamnézu včetně stravovacích návyků. Infekce H5N1 má přibližně 50% úmrtnost. Terapie inhibitory neuraminidázy je účinná v akutní fázi, do dvou dnů od začátku příznaků onemocnění.

Onemocnění subtypem ptačí chřipky A (H9N2) a A(H10N7) nemá u lidí dramatický průběh a vede k rychlému uzdravení.

Při infekci virem H7N7 (H7N2, H7N3) jsou hlavním příznakem konjunktivitidy s nebo bez příznaků akutního respiračního selhání s následným uzdravením. Při epidemii v Nizozemí v roce 2003 byl zaznamenán pouze jediný smrtelný případ při likvidaci postiženého chovu u člověka nechráněného preventivně inhibitory neuraminidázy a ochrannými pomůckami.(1)

2.4 Diagnostika

Zásadní diagnostika je virologická, nejvíce se osvědčily vzorky odebírané z faryngu, z aspirátu z dolních dýchacích cest, méně z nosu. Infekční virus H5N1 i jeho RNA byly detekovány v mnoha prostředích - nejen ve faryngu, v nose či v plicích, ale u jednoho pacienta i v krvi, v mozkomíšním moku a ve stolici. Je otázkou, zda je možno z těchto prostředí virus přenést, jako je to možné u viru SARS. Předpokládá se, že existuje vzájemný vztah mezi mikro- a makroorganismem a genetická dispozice ve smyslu host-immune response, protože počet exponovaných osob ve styku s drůbeží v poměru k počtu skutečně infikovaných ukazuje na značný nepoměr a určitou bariéru. V roce 1997 byly zjištěny zvýšené hladiny interleukinu-6, TNF-alfa a interferonu gama, v roce 2003 byly zjištěny zvýšené hladiny chemokinů. Zvýšené hladiny proinflatorních mediátorů byly v korelaci se zvýšenou letalitou a naopak.(12)

Laboratorně se ptačí chřipka dokazuje podobně jako u chřipky vyvolané lidskými viry (viz. výše) izolací viru, tedy přímým důkazem viru, resp. jeho antigenů, nebo důkazem protilátek proti viru chřipky v séru nemocného. Přímý průkaz je kulturační nebo pomocí PCR, nepřímě se prokazuje pozitivitou IFA nebo vzestupem specifických protilátek v párových sérech.

V laboratorním vyšetření séra zjišťujeme pancytopenii (zvl. lymfopenie, leukopenie a trombocytopenie), mírné zvýšení aminotransferáz, hyperglykémii (možná i vlivem podávaného hydrokortizonu) a zvýšení hodnot kreatininu v séru. Snížení počtu leukocytů, lymfocytů a trombocytů koreluje se zvyšující se letalitou.(16)

2.5 Terapie

Pacienti s ptačí chřipkou i pacienti jen podezřelí z možnosti této infekce jsou ošetřováni izolovaně s užitím všech bariérových možností - od boxů až po pomůcky. Nepoužívá se aerosolová léčba, na ventilátorech jsou na vdechové i výdechové větvi protivirové filtry. Za podezřelé pacienty považujeme všechny, kteří přicházejí z oblastí vyjmenovaných SZO, pracovníky s drůbeží, ze zoologických zahrad atd. s příznaky chřipky a s příznaky z dolních dýchacích cest bez postižení spojivek.

Časně nasazení antivirotik je nutné co nejdříve, maximálně do 48 hodin od nástupu příznaků, má-li být účinné, protože terapeutické okno - „window of chance“ je krátké. Co nejdříve se zahájí terapie inhibitory neuroaminidázy - osvědčil se oseltamivir a zanamivir, které mají léčebné účinky patrné do 2-3 dnů

po nasazení. Specifická vakcína není zatím k dispozici, i když se na ní celosvětově urychleně pracuje.

2.6 Možnosti prevence ptačí chřipky

2.6.1 Očkování proti ptačí chřipce

V současnosti se celosvětově pracuje na vývoji lidské vakcíny proti ptačí chřipce. Na vývoji pracuje nejméně 16 společností. Americká společnost Vical udává, že její DNA vakcína proti ptačí chřipce dokáže bezpečně povzbudit imunitní systém do takové míry, že by mohla chránit proti ptačí chřipce. Odborníci společnosti se sídlem v San Diegu v prohlášení uvedli, že u 67 procent ze stovky dobrovolníků, kteří dostali vyšší dávku vakcíny, zareagoval imunitní systém tak, že mohl chránit člověka proti infekci obsahující virus ptačí chřipky H5N1. Aplikace dvou injekcí nevyvolala žádné vážné negativní reakce. Společnost udává, že vakcínu vycházející z DNA bude možné vyrobit během šesti až osmi týdnů, zatímco výroba konvenční vakcíny proti chřipce trvá čtyři až šest měsíců. K výrobě DNA vakcíny používá firma části viru ptačí chřipky vypěstovaného v ptačích vejcích.(18)

Společnost GlaxoSmithKline v květnu tohoto roku oznámila, že Evropská komise schválila její adjuvantní H5N1 předpandemickou vakcínu Prepandrix, první předpandemickou vakcínu vůbec. Prepandrix obsahuje kmen chřipky nazývaný A/VietNam/1194/2005 NIBRG-14 (H5N1).(19) Tato vakcína využívá systému pomocných látek (tzv. adjuvantní systém), který byl speciálně vyvinut tak, aby se i s malou dávkou antigenu dosáhla vysoká a dlouhotrvající imunitní odpověď proti široké škále různých kmenů H5N1. Podobný systém využívá i vakcína GSK proti rakovině krčku dělohy.

2.6.2 Antivirotika

Antivirotika zanamivir a oseltamivir (blokátory neuraminidázy) představují v současné době jedinou možnou prevenci před onemocněním u osob v přímém kontaktu s nemocným, resp. uhynulým zvířetem, u kterého byla potvrzená ptačí chřipka, případně s jeho výkaly. S podáním antivirotik je nutné začít co nejdříve po kontaktu s infekcí. Oba přípravky lze ale podávat preventivně jen za přísně indikovaných podmínek. Dlouhodobé a nekontrolované podávání antivirotik ale může vést ke vzniku rezistence a k rychlejšími antigenním změnám viru.

2.6.3 Nespecifická preventivní opatření

Nespecifická preventivní opatření zahrnují vyhýbání se v postižených zemích drůbežím farmám, tržištím s drůbeží a kontaminovaným předmětům, pití nebo plavání ve vodě se žijícím vodním ptactvem. K dalším opatřením patří bariérové pomůcky (ústenky, masky, rukavice apod.), dodržování hygienických zásad, izolace nemocných.

Důležité je sledování, včasné zachycení a eliminace postižených chovů, aby nedocházelo k dalšímu šíření infekce.

2.6.4 Doporučení pro zdravotníky v non-pandemických oblastech

- a) Pacienti musí být v izolaci a musí být léčeni a ošetřováni přísně dodržovanou bariérovou technikou.
- b) Mají být pokud možno sami izolovaně na boxu nebo na pokoji se zavřenými dveřmi a oddělenou podtlakovou klimatizací. Pokud to nelze zajistit, má být mezi nimi alespoň 1 m vzdálenost a mají být odděleni fyzickou bariérou.
- c) Zdravotníci se mají chránit před vdechováním aerosolu účinnými ústenkami, obličejovými maskami NIOSH N-95, mají být oblečeni v pláštích s dlouhými rukávy a manžetami kolem zápěstí, mají mít před obličejem ochranný štít nebo odpovídající brýle a rukavice.
- d) Počet zdravotnických pracovníků, kteří přicházejí do styku s danými pacienty, snížit na nejnutnější minimum ve směnách a omezit jejich styk s okolním prostředím. Nepečují o jiné pacienty.
- e) Návštěvy se omezí na nejnutnější minimum. Musí být přesně instruovány a jsou rovněž vybaveny ochrannými prostředky.
- f) Zdravotníci, kteří pečují o pacienty s ptačí chřipkou, si měří teplotu 2x denně a ohlásí febrilní špičku.
- g) Pokud se necítí dobře, nevykonávají práci u pacientů. Mají-li tělesnou teplotu vyšší než 38 °C, jsou odesláni k patřičnému vyšetření a diagnostice.
- h) Pokud se nezjistí jiný důvod teploty, jsou ihned zaléčeni oseltamivirem.
- i) Zdravotníci, kteří přišli do styku s infekčním aerosolem, se sekrety nebo jinými tělesnými tekutinami nebo exkrety, protože selhala bariérová bezpečnostní technika, jsou indikováni k chemoprophylaxi oseltamivirem v dávce 75 mg jednou denně po dobu 7-10 dnů.
- j) Zdravotníci, kteří přicházejí do styku s aerosolem a dalšími vysoce infekčními prostředky a aktivitami, jsou indikováni rovněž k chemoprophylaxi, uvedené v předchozím odstavci.(12)

3. Pandemie chřipky

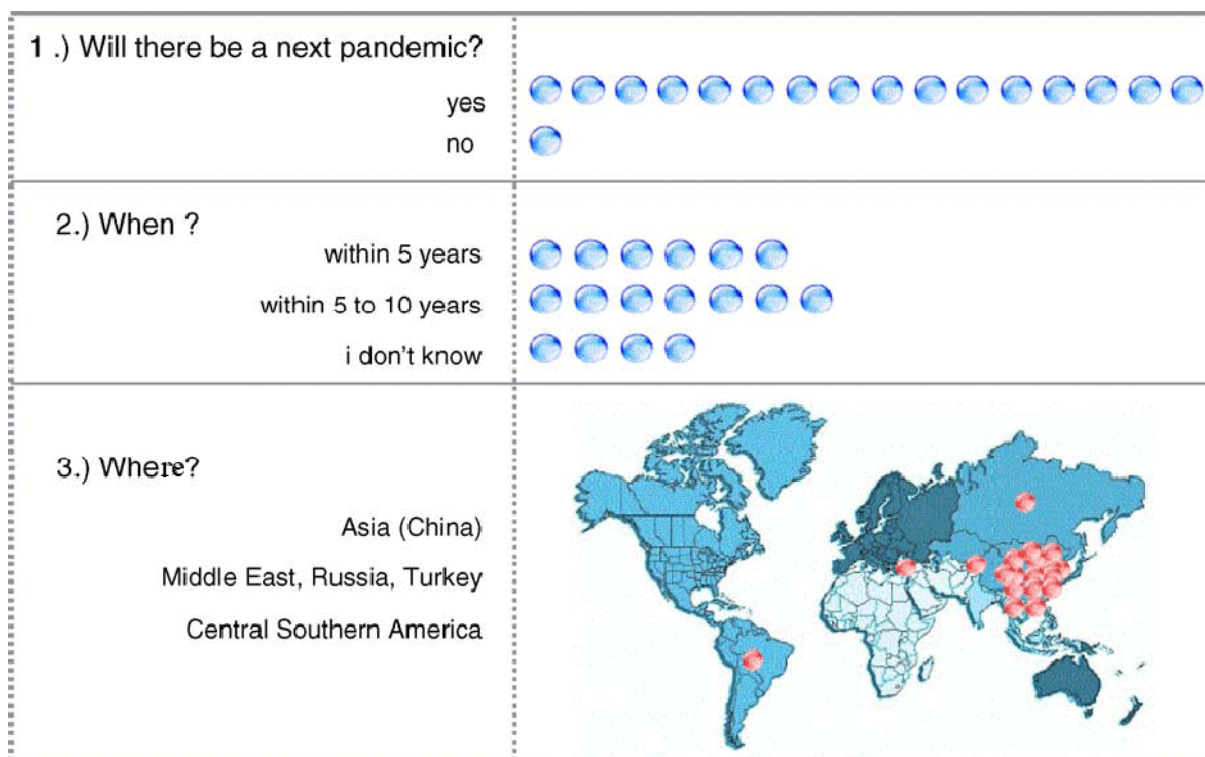
Většina vědců se shoduje v tom, že není otázka zda-li přijde další těžká chřipková pandemie, ale kdy přijde.

Pandemie je z pohledu života společnosti závažnou celosvětovou událostí. Dochází při ní k velmi rychlému rozšíření onemocnění do všech částí světa, přičemž onemocní více než 25% celé populace. Je spojená s vysokou nemocností, nadměrnou úmrtností a narušením sociálního a ekonomického systému. Pandemie jsou hodnověrně zdokumentované už od 16.století. Od té doby se v každém století vyskytly průměrně tři pandemie, pravidelně každých 10 až 50 let. Začaly náhle bez varování, šířily se v populaci velkou rychlostí a zanechaly po sobě značné škody. Nemohly být zastavené, rychle kulminovaly a následně dozněly téměř jako náhle začaly. Pandemie měly tendenci proběhnout v několika vlnách, onemocnění se objevilo v druhé a někdy i třetí vlně, přičemž průběh onemocnění byl v dosud zaznamenaných pandemiích často těžší než v první vlně.

Při pandemickém šíření chřipky neexistuje místní limitace a virus se šíří z jednoho státu do dalších a poté z kontinentu na kontinent. S největší pravděpodobností můžeme u budoucí pandemie očekávat limitaci časovou. Tedy skutečnost, že pandemie skončí ve chvíli, kdy se vyčerpá pool vnímavých osob, nebo klesne počet vnímavých osob alespoň pod 20%. Šíření infekce u budoucí pandemie bude rychlejší, než bylo u pandemií v minulosti. Příčinou je silně rozvinutý a neustále stoupající cestovní ruch (ročně cestuje okolo 650milionů osob) a rychlý přesun osob na velké vzdálenosti.

Studie, uskutečněná Centrem pro Infekční Nemoci v Londýně z roku 2004 (obr.4), byla založená na anonymním dotazování 16 vědců a lékařů ze zemí EU ohledně pandemie chřipky a pandemického plánování. Většina členů skupiny předpokládá vznik pandemie do roku 2010. I když připouštějí, že pandemie může začít kdekoliv, většina předpokládá začátek v oblasti jihovýchodní Asie. Z nedostatků pandemických plánů krajín bylo v odpovědích zdůrazněno- potřeba investovat do zásob vakcíny viru ptačí chřipky (H1-16), připravit licence pro výrobu vakcín a distribuci, investovat do zásob antivirotik, antibiotik a masek. Pro výrobu vakcín bylo zdůrazněno využití savčích buněk. Vakcíny by byly nevyhnutelné pro zastavení první vlny infekce, jestli by byla dlouhá perioda mezi první izolací viru a mezilidským šířením, tak jako to bylo v 1918, 1957 a 1968.(7)

Obr.4 Zobrazení odpovědí šestnácti vědců a doktorů z krajín Evropské Unie dotazovaných anonymně ohledně pandemie chřipky



Centre for Infectious Diseases, Retroscreen Virology Ltd, Bart's and The London, Queen Mary's School of Medicine and Dentistry, 327 Mile End Road, London, E1 4NS, UK

Podle WHO mírnější forma pandemického viru může usmrtit 2- 7,4 mil. lidí (epidemie v roce 1957). Odhady založené na existenci virulentnějšího viru předpokládají 180- 360 mil. lidských obětí.

Na základě zkušeností z předchozích pandemií je možno předpokládat, že nejvíce postižení budou zdraví mladí jedinci do věku 20-25 let. Toto riziko vyplývá z jejich způsobu života- shromažďování se ve školských zařízeních i návštěvy zábavních center. Druhou rizikovou skupinou v populaci budou osoby se závažným základním onemocněním bez ohledu na věk a třetí skupinu budou tvořit osoby starší 65 let.

3.1 Desatero pandemie

1. Pandemická chřipka je něco jiného než ptačí chřipka

Ptačí chřipka je pojem pro rozsáhlou skupinu různých chřipkových virů, které jsou primárně nakažlivé pro ptáky. Ve vzácných případech mohou tyto ptačí viry

infikovat jiné živočišné druhy včetně prasat, a také lidi. Převážná většina virů ptačí chřipky lidí neinfikuje. Pandemie chřipky vznikne, když se objeví nový subtyp viru chřipky, který dosud necirkuloval mezi lidmi. Z tohoto důvodu je H5N1 kmenem s pandemickým potenciálem, jelikož by se nakonec mohl adaptovat tak, že by byl nakažlivý pro lidi. Jakmile dojde k takové adaptaci, už nepůjde o ptačí virus – bude to lidský chřipkový virus. Pandemie chřipky jsou způsobeny novými chřipkovými viry, které se adaptovaly na lidi.

2. Pandemie chřipky se v historii opakují

Pandemie chřipky jsou vzácným, ale opakujícím se jevem. V minulém století došlo ke třem pandemiím: „španělská chřipka“ v roce 1918, „asijská chřipka“ v roce 1957 a „hongkongská chřipka“ v roce 1968. V roce 1918 zabila pandemie odhadem 40 – 50 miliónů lidí po celém světě. Tato mimořádná pandemie patří k nejsmrtelejnějším zdravotním pohromám v lidské historii. Následující pandemie byly mnohem mírnější, v roce 1957 zemřely odhadem 2 milióny osob a v roce 1968 1 milión. Pandemie vznikne, když se objeví nový chřipkový virus a začne se šířit tak snadno jako normální chřipka – kašláním a kýčáním. Protože virus je nový, imunitní systém lidí nemá žádnou již existující imunitu. Proto je pravděpodobnější, že lidé, kteří onemocní pandemickou chřipkou, prodělají vážnější onemocnění, než jaké způsobuje normální chřipka. “

3. Svět je možná na pokraji další pandemie

Zdravotníci odborníci sledují již téměř 8 let nový a krajně nebezpečný virus chřipky – kmen H5N1. Ten poprvé infikoval lidi v Hong Kongu v roce 1997, kdy způsobil onemocnění 18 lidí, z nichž 6 zemřelo. Od poloviny roku 2003 virus způsobil největší a nejzávažnější hromadné nákazy drůbeže, které kdy byly doloženy. V prosinci 2003 byly zaznamenány infekce u lidí, kteří byli v kontaktu s nemocnými ptáky. Od té doby bylo laboratorně potvrzeno přes 100 onemocnění u lidí ve 4 asijských zemích (Indonésie, Kambodža, Thajsko a Vietnam), přičemž více než polovina těchto pacientů zemřela. Většina případů se vyskytla u dětí a mladých dospělých, kteří byli do té doby zdraví. Virus se naštěstí nepřenáší snadno z ptáků na lidi ani se snadno a trvale nepřenáší mezi lidmi. Pokud by se H5N1 změnil do podoby, která by byla tak nakažlivá jako normální chřipka, mohla by začít pandemie.

4. Postiženy budou všechny země

Jakmile se objeví plně nakažlivý virus, globální rozšíření se pokládá za nevyhnutelné. Prostřednictvím takových opatření jako uzavření hranic a omezení cestování by některé země mohly příchod viru pozdržet, ale zamezit mu nemohou. Pandemie v minulém století oběhly zeměkouli za 6 až 9 měsíců, přičemž mezinárodní cestování bylo podnikáno převážně lodní dopravou. Vezmeme-li v úvahu rychlost a objem dnešní mezinárodní letecké dopravy, virus by se mohl šířit rychleji a možná by se dostal na všechny kontinenty za méně než tři měsíce.

5. Onemocnění bude velmi rozšířené

Protože většina lidí nebude mít proti pandemickému viru žádnou imunitu, očekává se, že nakažlivost a nemocnost budou vyšší, než během sezónních epidemií normální chřipky. Současné modely příští pandemie odhadují, že nějaký

druh léčebné péče bude potřebovat podstatná část světové populace. Jen málo zemí má tolik personálu, zdravotnických zařízení, vybavení a nemocničních lůžek, aby zvládly velké počty osob, které by náhle onemocněly.

6. Zásoby léčiv budou nedostatečné

Zásoby očkovacích látek a antivirotik – dvou prostředků léčebné intervence, které budou pro snížení počtu onemocnění a úmrtí nejdůležitější – budou ve všech zemích světa na počátku pandemie a ještě mnoho následujících měsíců nedostatečné. Nedostatečné zásoby vakcín představují zvláště nepříjemný problém, protože vakcíny jsou považovány v rámci ochrany obyvatelstva za první obrannou linii. Za současného vývoje nebude mít mnoho rozvojových zemí během pandemie k očkovacím látkám žádný přístup.

7. Počet úmrtí bude značný

Z historie je patrné, že počet úmrtí během pandemií se velmi liší. Úmrtnost je významně ovlivněna 4 faktory: počtem osob, které jsou infikovány, virulencí viru, základními charakteristikami a zranitelností postižené populace a účinností preventivních opatření. Přesné předpovědi úmrtnosti nemohou být učiněny dříve, než se pandemický virus objeví a začne se šířit. Všechny odhady počtu úmrtí jsou čistě spekulativní. SZO používá relativně umírněný odhad od 2 miliónů do 7,4 miliónu úmrtí, což poskytuje užitečný a věrohodný cíl pro plánování. Tento odhad je založen na poměrně mírné pandemii z roku 1957. Byly provedeny i odhady založené na virulentnějším viru, podobnějším onomu z roku 1918, a ty jsou mnohem vyšší. Pandemie z roku 1918 je však považována za mimořádnou.

8. Dojde k velkému narušení hospodářství a společnosti

Očekávají se vysoké počty nemocných a pracovníků chybějících v zaměstnání, což přispěje k rozvratu chodu společnosti a ekonomiky. Minulé pandemie se šířily světem ve dvou a někdy ve třech vlnách. Neočekává se, že by všechny části světa či jedné země byly těžce postiženy zároveň. Socioekonomické problémy by mohly být dočasné, ovšem budou asi zesíleny tím, jak jsou dnes podnikatelské a obchodní systémy vzájemně propojené a závislé. Mohou být větší tam, kde absence pracovníků naruší základní služby jako jsou energetika, doprava a komunikace.

9. Každá země musí být připravena

SZO vydala sérii doporučených strategických kroků, které by měly na hrozbu chřipkové pandemie reagovat. Tyto kroky jsou navrženy tak, že poskytují různou úroveň obrany, a umožňují tak reagovat na základě komplexního pohledu na situaci v jejím vývoji. Doporučené kroky jsou odlišné pro nynější fázi pandemické pohotovosti, pro fázi, kdy se objeví pandemický virus, a pro fázi, kdy bude oznámena pandemie s následným mezinárodním šířením.

10. Když hrozba pandemie vzroste, SZO bude svět varovat

SZO úzce spolupracuje s ministerstvy zdravotnictví a různými organizacemi zabývajícími se veřejným zdravotnictvím, aby podpořila surveillance cirkulujících chřipkových virů v jednotlivých zemích. Citlivý systém surveillance, umožňující rozpoznání nově vzniklých chřipkových kmenů, je pro rychlé rozpoznání

pandemického viru zásadní. Pro usnadnění plánování připravenosti na pandemii bylo definováno šest různých fází, u nichž jsou definovány úlohy vlád, průmyslu a SZO. Současná situace je vyhodnocena jako fáze III: virus, který je pro lidi nový, způsobuje infekce, ale nešíří se snadno z jedné osoby na druhou.

3.2 Popis pandemické situace

Pandemickou situaci definuje rozsáhlý výskyt onemocnění, který významně převyšuje obvykle očekávané hodnoty incidence onemocnění v daném místě a čase, na území více států nebo i kontinentů.

Začátek pandemie vyhlásí Světová zdravotnická organizace do národních ministerstev zdravotnictví za splnění následujících podmínek:

- bude izolována shiftová varianta viru chřipky, nebo bude mít chřipkový virus takové vlastnosti, které mohou vést k rychlému rozšíření
- bude potvrzeno onemocnění lidí tímto virem místě vzniku a dalších místech regionu a bude potvrzen interhumánní přenos infekce
- nebudou prokázány dřívější protilátky proti tomuto viru v populaci
- chřipkový virus se bude dále šířit do okolních států.

Při vyhlášení pandemie vstoupí v platnost program Národní pandemický plán (viz kapitola 3.6 Pandemický plán ČR). Začátek první vlny pandemie na území České republiky vyhlásí hlavní hygienik ČR na základě podkladů Národní referenční laboratoře pro chřipku.

Světová zdravotnická organizace v dubnu 2005 definovala fáze chřipkové pandemie, které popisují postup pandemie od objevení se nového kmene viru chřipky až do jeho mezinárodního rozšíření. Tato globální klasifikace je založená na poznatcích o celosvětové pandemické situaci a je používána většinou států při jejich pandemickém plánování, včetně České republiky. Definování fází chřipkové pandemie je důležité k popsání jednotlivých kroků nutných ke zvládnutí pandemické situace. Postup pandemie je rozdělen na čtyři období: „Interpandemické období“ (fáze 0-2), „Pandemickou pohotovost“ (fáze 3-5), „Pandemické období“ (fáze 6) a „Období postpandemické“.(9)

Interpandemické období

Fáze 1

Žádný nový podtyp chřipkového viru nebyl u lidí detekován. Podtyp chřipkového viru, který je schopen vyvolat lidská onemocnění, může být přítomen u vnímavých zvířat. Riziko lidské infekce či onemocnění je hodnoceno jako velice nízké.

Fáze 2

Žádný nový podtyp chřipkového viru nebyl u lidí detekován. Nicméně, virus již cirkuluje v živočišné říši a může představovat významné riziko nákazy. Fáze 1 a 2 se liší mírou rizika vzniku infekce či onemocnění u lidí.

Pandemická pohotovost

Fáze 3

První lidské nákazy novým podtypem viru chřipky, ale není zaznamenán interhumánní přenos. Pouze výjimečně možný přenos z osoby na osobu ve velmi úzkém kontaktu.

Fáze 4

Malé skupiny nakažených lidí s omezeným interhumánním přenosem, ale šíření je přísně lokalizováno, což svědčí pro nedokonalou adaptaci viru na lidský organizmus.

Fáze 5

Interhumánní šíření je stále omezeno, ale jsou již nakaženy velké skupiny lidí, což svědčí pro rostoucí adaptaci viru na lidský organizmus. Schopnost šíření viru není dosud plně srovnatelná s běžnými sezónními viry chřipky.

Pandemické období

Fáze 6

Fáze pandemická charakterizována vzrůstajícím a setrvávajícím mezilidským přenosem viru v běžné populaci.

V rámci pandemické fáze 6 stanovila EU úroveň pohotovosti:

- úroveň pohotovosti první- žádné potvrzené případy nákazy lidí pandemickým virem v kterémkoli členském státě EU
- úroveň pohotovosti druhá- ojedinele potvrzené případy nákazy lidí pandemickým virem v kterémkoli členském státě EU
- úroveň pohotovosti třetí- potvrzené šíření nákazy pandemickým virem v kterémkoli členském státě EU
- úroveň pohotovosti čtvrtá- rozsáhlé šíření v členských státech EU

Minulé zkušenosti ukazují, že druhá a případné další vlny pandemie vyvolané novým subtypem viru chřipky se mohou rozvinout za 3 až 9 měsíců po vlně první a mohou být svým dopadem ještě závažnější. Závažnost dopadu a připravenost (zejména včasná a dostatečná výroba pandemické vakcíny) rozhodují o případném vyhlášení některého z rizikových stavů.

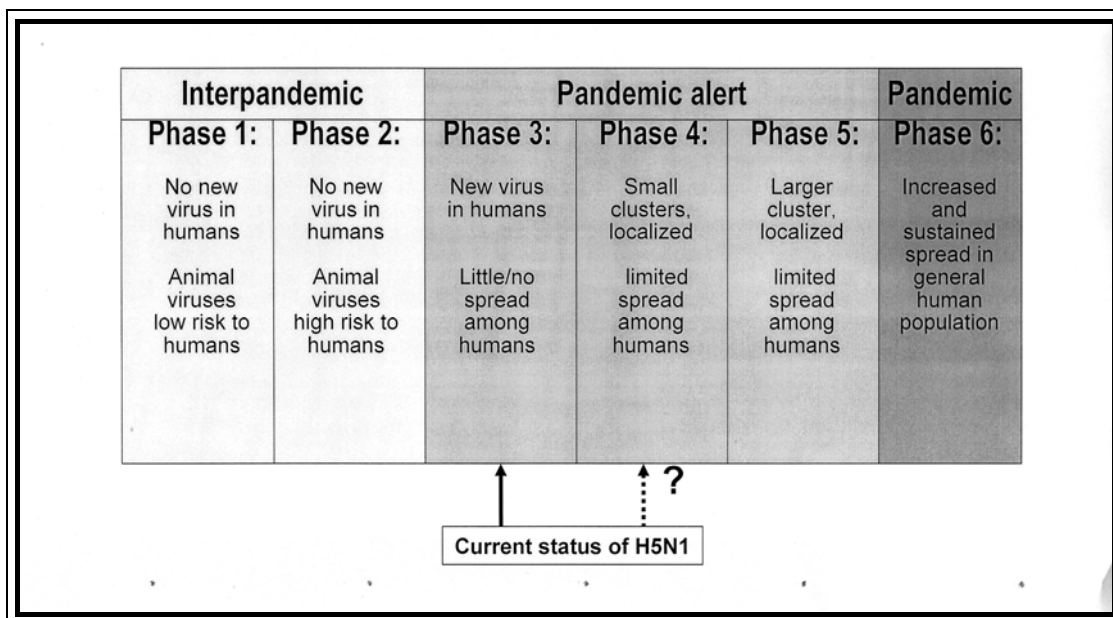
Postpandemické období

V tomto období dochází k návratu do interpandemického období.

Přechody mezi jednotlivými fázemi mohou být rychlé a jejich ohraničení neostré. Zcela zásadní je interval mezi fázemi 5 a 6, který bude rozhodující pro včasnou výrobu pandemické vakcíny a jejího případného použití již během první vlny pandemie. Světová zdravotnická organizace vyhláší jednotlivé fáze ihned po potvrzení základních ukazatelů. Je pravděpodobné, že jednotlivé krajiny se budou v úrovni pandemické aktivity lišit. Začátek první pandemické vlny v České republice vyhlásí hlavní hygienik ČR na základě podkladů NRL pro chřipku a NRC AED. Hlavní hygienik vyhlásí i ukončení pandemie/ pandemické vlny na území ČR.(9)

Největší hrozbu pro vznik pandemie představuje v současnosti virus ptačí chřipky H5N1. Poznání současné fáze zajišťuje program sledování onemocnění (surveillance). Na našem území se programem surveillance na národní úrovni zabývají národní referenční laboratoře a Národní referenční centrum pro analýzu epidemiologických dat. Vzhledem k popsáním fázím chřipkové pandemie, se v současnosti nacházíme v období „pandemické pohotovosti“ ve fázi 3 (obr.5).

Obr.5 Současné období pandemie chřipky



Regionální úrad veřejného zdravotníctva so sídlom v Košiciach, Pavol Slezák, Jana Selingová,
Seminár a cvičenie „ZÁDIEL 2007“ 30-31.5. 2007

3.3 Historie pandemie chřipky

Jak bylo zmíněno výše, pandemie chřipky jsou zdokumentovány již od 16. století a od té doby se v každém století pravidelně opakují každých 10 až 50 let. Ve dvacátém století byly zaznamenány tři velké pandemie chřipky. V roce 1918 to byla tzv. španělská chřipka, v roce 1957 tzv. asijská chřipka, v roce 1968 tzv. hongkongská chřipka a v roce 1977 tzv. ruská chřipka (tab.č.8) Nejhorší z nich byla pandemie v letech 1918-1919, kdy zemřelo více lidí než v 1. světové válce (40-50 mil.).

Tab.č.8 Pandemie chřipky ve 20. století

Rok	Název a subtyp	Původ	Dopad
1918	Španělská chřipka H1N1	Z ošipaných jako hostitele	Pandemie, více než 20 mil. mrtvých
1957	Asijská chřipka H2N2	Pravděpodobně smíchání lidského H1N1 a ptačího viru H2N2 v Asii	Pandemie, virus H1N1 přestal cirkulovat
1968	Hongkongská chřipka H3N2	Pravděpodobně smíchání lidského a ptačího viru H3Nx v Asii	Pandemie, virus H1N1 přestal cirkulovat
1977	Ruská chřipka H1N1	Pramen nákazy neznámý	Pandemie menšího rozsahu, postihující převážně osoby narozené po roce 1950

3.3.1 Španělská chřipka 1918-1920

Pandemie chřipky byla způsobená virem chřipky A (H1N1), způsobila vysokou úmrtnost a ztráty na životech. Onemocnění se začínalo velmi rychle a vyústilo do selhání dýchacího systému a způsobilo smrt postiženého. Odhadovaný počet úmrtí v letech 1918 - 1920 se pohybuje mezi 20 až 40 mil. První případy onemocnění byly zaznamenány v Evropě v březnu 1918 a prostřednictvím lodní dopravy došlo k přenosu infekce do Ameriky, dále do Asie a Afriky. První vlna pandemie byla charakterizovaná vysokou nakažlivostí, ale relativně nízkou úmrtností. Druhá vlna začala v srpnu a žádná ze zemí nebyla na pandemii připravena. Začala simultánně ve Francii, Sierra Leone a v USA a byla při ní desetinásobně vyšší úmrtnost. Byla

nejvyšší u „velmi mladých“ a „velmi starých“ lidí. Španělská chřipka byla zajímavá tím, že primárně postihovala zdravé lidi v produktivním věku ve velké skupině 15 až 35letých a 99% všech úmrtí bylo ve věkové skupině do 65 let.

Důležitou skutečností související s pandemií chřipky je i výskyt vitálních komplikací souvisejících s chřipkou. Předpokládá se, že mnoho z úmrtí bylo způsobeno sekundární infekcí, která způsobila pneumonii, ale mnoho úmrtí bylo též způsobeno primární infekcí plic virem chřipky. Důsledkem bylo poškození plicní tkáně, které způsobilo úmrtí u pacienta v době do 48 hodin nebo i dřív.

Závažné dopady, které španělská chřipka měla, byly způsobeny nejen samotným onemocněním, ale i absencí antibiotické terapie, která ještě nebyla objevena, absencí vakcíny a taky pochybením veřejně-zdravotnických zařízení, které nedokázaly zabezpečit prosazování všeobecných preventivních zásad.

3.3.2 Asijská chřipka 1957-1958

Pandemie byla způsobená virem chřipky A (H2N2). Ten působil oproti viru z let 1918 – 1920 „slaběji“ a svět byl „lépe“ připraven. Nový virus byl zachycen v roce 1957 v Singapuru. Očkovací látka, která byla připravená pro epidemii sezónní chřipky, se okamžitě ukázala jako neefektivnější způsob prevence, když dokázala zredukovat incidenci sezónní chřipky o dvě třetiny nebo víc. Byla také dostupná antibiotika, která byla využita na léčbu komplikací chřipky, zejména bakteriální pneumonie. V době pandemie asijské chřipky existovala Globální síť pro surveillance chřipky, virologický monitoring a systém rychlého varování byl už 10 let funkční. V květnu obdržela WHO zprávu o rozsáhlé epidemii chřipky v Hong Kongu a Singapuru. Částečné informace o epidemii v jedné provincii Číny byly dostupné už v únoru. S postupem času byl virus chřipky detekován i v dalších laboratořích a WHO informovala svět o pandemii. Vzorky izolovaného viru byly ihned distribuovány do továrny na přípravu léčiv a začaly se produkovat očkovací látky.

Pandemie byla v porovnání s pandemií z let 1918 – 1920 charakteristická vysokým počtem případů, velmi explozivním propuknutím, ale mnohem nižší úmrtností.

Nemocnost vykazovala některé charakteristické znaky shodné se sezónní chřipkou. Největší počet úmrtí byl zaznamenán u dětí a starších lidí. V první vlně pandemie se většina případů koncentrovala na děti školního věku.

Druhá vlna pandemie se ve většině zemí vyskytla jeden až tři měsíce po první vlně a způsobila vysoký počet onemocnění a vzestup úmrtnosti. V druhé vlně postihovala zejména starší lidi, což pomáhá objasnit důvody vyšší mortality. Celková úmrtnost se globálně odhaduje až na 20 milionů.

3.3.3 Hongkongská chřipka 1968-1969

Pandemie chřipky v letech 1968 až 1969 byla způsobena virem chřipky A (H3N2). Pandemie chřipky, která postihla svět byla opět slabší, avšak přinesla několik nepříjemných epidemiologických překvapení. V červenci 1968 se objevil nový typ viru chřipky v Hongkongu. V mnohých zemích bylo onemocnění méně vážné s nižší hladinou úmrtnosti a pomalejším šířením. Důvodem, proč byl pandemický virus méně patogenní je skutečnost, že mezi virem, který způsobil asijskou chřipku a hongkongskou chřipku, existuje genetická podobnost. Část populace měla získanou imunitu vůči viru, který způsobil asijskou chřipku. Počet úmrtí se odhaduje na 1 milión.

3.3.4 Ruská chřipka 1977

Pandemie v roce 1977 byla pandemií menšího rozsahu. Byla způsobena virem chřipky typu A (H1N1) a postihovala převážně osoby narozené po roce 1950. Zdroj šíření nákazy není znám.

3.4 Dopady pandemie chřipky

Účinky pandemie na společnost jsou nevyhnutelné, avšak efektivní plánování připravenosti a reakce na ně může přispět ke zmírnění jejího rozsahu a dopadu. Základem všech plánů musí být komplexní národní a místní komunikační strategie, která doplňuje a podporuje mechanismy poskytování včasného, přesného a jednoznačného poradenství a informací. Plánování pro případ pandemie je složitou záležitostí, jelikož existuje jen málo poznatků o pravděpodobném dopadu. Na základě informací z předchozích pandemií, konzultaci s odborníky a teoretického modelování se většina národních plánů připravenosti zakládá na těchto předpokladech:

Míra zasažení je podíl obyvatelstva, u kterého se během pandemie vyvine klinické stádium chřipky. Předpokládá se, že v České republice onemocní během 9 až 15 týdnů od začátku pandemie přibližně 30% populace, tj. více než 3 milióny osob. Míra zasažení a závažnost nemoci se budou v jednotlivých skupinách pravděpodobně lišit.

Smrtnost na chřipku je poměr počtu zemřelých v důsledku chřipky z celkového počtu nemocných. Většina národních plánů zakládá své předpoklady na odhadu, který zohledňuje zkušenosti z pandemie 1957-1958. Na jejich základě se

předpokládá, že během pandemického období zemře na chřipku 0,37 nemocných, což je v České republice téměř 12 000 osob.

Návštěva lékaře: očekává se, že 50% nemocných osob vyhledá odbornou lékařskou péči, zejména u praktického lékaře.

Počet hospitalizovaných osob pro akutní dýchací a související potíže se předpokládá navíc 1%, tedy přibližně 30 000 osob.

Míra intenzivní péče: očekává se, že 15% pacientů hospitalizovaných v důsledku nemoci podobné chřipce bude potřebovat intenzivní péči a 50% z nich může potřebovat mechanické ventilátory.

Nepřítomnost v zaměstnání: pro účely plánování by se mělo předpokládat, že během tří měsíců od počátku pandemie nebude v důsledku nemoci přítomno v zaměstnání celkem 30% pracovních sil po dobu pěti až osmi pracovních dnů. Šíření chřipky se urychlí ve školách a jiných uzavřených komunitách, takže bude možná nutné uzavřít školy. Toto společně s narušením dopravy a nutností, aby pracovníci poskytovali péči rodinným příslušníkům a jiným osobám, nepřítomnost v zaměstnání ještě zvýší.

Ekonomický dopad: odhady ekonomických důsledků pandemie chřipky jsou provedeny na základě matematického modelu šíření chřipky a aktuální odvětvové zaměstnanosti (zdroj Český statistický úřad). Z pohledu zaměstnanosti v jednotlivých odvětvích národního hospodářství je nutné rozlišovat různé stupně nakažlivosti (50%, 45%, 40%, 35%) a zároveň i různé stupně důležitosti z hlediska chodu ekonomiky a bezpečnosti státu. Při takto nastavených parametrech by do 10 dnů onemocnělo řádově 40% pracovníků ve skupině nejohroženějších (lékaři v první linii, městská doprava), 27% ve skupině ohrožených a důležitých pro chod ekonomiky a bezpečnost státu (lékaři, zaměstnanci dopravy, obchodu, veřejné správy a obrany), 12% ve skupině pracovníků méně ohrožených (ostatní produkční odvětví národního hospodářství jako např. energetika) a 4% pracovníků ve skupině nejméně ohrožených (ostatní veřejné služby, finanční zprostředkování, zemědělství, lesnictví). To celkově představuje do 10 dnů nemocnost asi 10% zaměstnaných osob. Budeme-li uvažovat nejnižší nakažlivost i u zbytku populace, onemocnělo by do 10 dní asi 7% obyvatel. Z makroekonomického pohledu se odhaduje, že by pandemie znamenala pokles ekonomiky (měřené ročním hrubým domácím produktem) o 1,5 až 2,0%. V případě pandemie bez účinné léčby by pokles ročního HDP v důsledku nemocnosti představoval minimálně 2,5 až 3,0%. V uvedených odhadech se ale neuvažuje o následných škodách na zdraví, případně o úmrtích, které by působily na pokles ekonomické aktivity dlouhodobě.(9)

3.5 Pandemické plány WHO a EU

V současnosti představuje největší hrozbu šíření ptačí chřipky subtypu H5N1. Geografický rozměr nových výskytů a hrozba vzniku trvalých endemických oblastí ptačí chřipky v Číně, Vietnamu a Indonésii vedla WHO k revizi Globálního pandemického plánu (GPP) z roku 1999. Podkladem je analýza nově vznikající epidemiologické situace viru chřipky H5N1 a závěry ze tří mezinárodních pracovních meetingů- Point WHO-EC Workshop on Influenza Pandemic Preparedness Planning (Luxemburg 2005, Kodaň 2005, Uppsala 2006) a WHO consultation on WHO-recommended national and international measures efore and dutiny influenza pandemic (Ženeva 2004). Na tomto základě vydala WHO sérii doporučení pro globální opatření, která by měla vstoupit v platnost před a během hrozící pandemie. Globální pandemický plán má být vodítkem, nikoli náhradou pandemických plánů jednotlivých zemí.

Pandemická pohotovost bude vyhlášena WHO. Stupeň ohrožení Evropské Unie může přijít dříve či později, protože jednotlivé členské státy budou procházet odlišnými fázemi podle období a rozsahu postižení. Toto vyjadřují 4 stupně fáze 6 plánu EU.

Plán Evropské Unie respektuje plán WHO s výhradou podmínek specifických pro EU (fáze 3-6 pandemické aktivity). Klíčová opatření připravená pro období před a v průběhu pandemie chřipky jsou vyjádřena ve fázích a stupních vývoje rizika, které se liší vzhledem ke specifické působnosti a činnosti WHO a EU. Z tohoto důvodu představila EU svůj vlastní plán, který se liší v době vyhlášení pandemické pohotovosti (fáze 3 a 4) a prakticky od fáze 4 mohou vstupovat v účinnosti pandemické plány jednotlivých zemí. Pandemické období od fáze 6 je třeba z hlediska opatření chápat jako specifické i uvnitř EU, tedy individuálně v jednotlivých státech.

Pracovní skupina Evropského centra pro kontrolu nemocí vydala v únoru 2006 ve Stockholmu doporučení pro členské státy EU přečíslovat a přizpůsobit pandemické plány globálnímu plánu WHO, aby nedocházelo při vyhlášení jednotlivých fází pandemie k nedorozumění.

Novelizované pandemické plány států mají:

1. redefinovat stoupající zdravotní riziko spojené se vznikem a šířením nového subtypu ptačí chřipky H5N1 a jeho šíření v průmyslových a domácích chovech, spojené s možnou nákazou lidí
2. monitorovat a vyhodnocovat aktuální situaci, upevnit epidemiologicko-virologickou surveillance, udržovat kontakt s lékaři první linie, urychleně předávat informace institucím ustanovených EU a WHO, důležitým meziřesortním institucím a médiím
3. stanovit reakci zdravotního systému na vzniklou situaci- opatření pro zajištění zdravotní péče, seznámení lékařské komunity s programem pandemického plánu, zajištění informací jak postupovat v mimořádné situaci, zajištění prostřednictvím dobrovolníků a organizací poskytování

sociální služby lidem ve zdravotním riziku v období pandemie, poskytování zdravotní péče mezi regiony a zeměmi.

3.6 Pandemický plán ČR

Pandemický plán ČR je dokumentem stanovujícím postupy a základní systém reakce České republiky na chřipkovou pandemii, způsobenou novým typem chřipkového viru. Důvod zpracování je zřejmý, je nim očekávání značných dopadů pandemie do fungování sociálních i hospodářských systémů všech států světa a nemalé zdravotní dopady.

Pandemický plán vychází ze současných doporučení WHO a Evropské unie pro národní pandemické plány a současně zohledňuje i aspekty Sdělení Komise Radě EU, Evropskému parlamentu, Evropskému hospodářskému a sociálnímu výboru a Výboru regionů o „plánování připravenosti a reakce na pandemii chřipky v Evropském společenství“ a o „posílení koordinace zpracování všeobecných plánů připravenosti na krizové situace v oblasti veřejného zdraví na úrovni EU“. Z těchto doporučení vyplývá také vypracování odpovídajících plánů jednotlivých ústředních správních úřadů a správních úřadů na úrovni krajů, pokrývajících v návaznosti na plán ústřední část odpovědnosti vůči území správního celku. Je přitom ale respektováno právo každého státu k přijetí takových opatření, kterými bude pandemii v rámci národního právního prostředí čelit nejlépe. Důsledkům pandemie nemůže čelit žádná země sama. Pokud se má její dopad snížit, je naprostou nutností mezinárodní spolupráce. Existence volného pohybu osob a zboží na území EU podmínila přijetí dodatečných koordinačních opatření na unijní úrovni.

První Národní pandemický plán byl vytvořen kolektivem autorů pod vedením Poslaneckého a Tůmové v roce 2001 a následně přepracován v roce 2003. Současný Pandemický plán ČR novelizuje stávající Národní pandemický plán ČR přijatý dne 10. listopadu 2004 konkrétním vymezením úkolů, kompetencí a odpovědnosti jednotlivých klíčových institucí a organizací v rámci ČR s akcentem na ústřední úroveň řízení a současně shrnuje i potřebné minimální náklady. Lokální opatření budou provázena podle Krajských pandemických plánů a zároveň konzultována s Komisí pro řešení výskytu závažných infekčních onemocnění ČR. Pandemický plán je základním dokumentem pro ústřední řízení pandemické situace v České republice, přičemž zdůrazňuje, že otázka pandemické připravenosti nemůže být odpovědností jednoho ministerstva, ale musí být zodpovědností celé společnosti. Nutno je zapojit všechna ministerstva včetně jejich krizové infrastruktury, kterou se rozumí výrobní i nevýrobní systémy, jejichž nefunkčnost by měla vážné dopady na bezpečnost, ekonomiku a zachování nezbytného rozsahu dalších základních funkcí státu při krizových situacích. Ministerstva a další správní úřady proto zpracovaly operační plány, které musí

obsahovat údaje v rozsahu, který odpovídá potřebám zachování základních funkcí resortu v době pandemické situace.(9)

Obecně je reakce státu na pandemii rozdělena do jednotlivých fází, jejichž popis je uveden výše. Začíná opatřeními jež je nutno učinit před nástupem pandemie, následně určuje kroky v průběhu hlavní vlny a pandemie a neopomíjí ani následná opatření určená k rekonvalescenci celé společnosti a hospodářství. Opatření stanovená od fáze 1 pokračují i v dalších fázích. Primárním cílem těchto příprav je redukce ztrát na lidských životech v souvislost s pandemií, minimalizace dopadů na zdraví celé společnosti a snížení ztrát ve všech sektorech národního hospodářství. Významného snížení zdravotních dopadů bude dosahováno dvěma klíčovými metodami, a to vakcinací a správnou aplikací antivirotik. Obojí musí být prováděno tím nejefektivnějším způsobem, sledujíc mezinárodní dohody o standardních postupech a principech aplikace. Poznání současné fáze zajišťuje program sledování onemocnění (surveillance). Na našem území se programem surveillance na národní úrovni zabývají národní referenční laboratoře a Národní referenční centrum pro analýzu epidemiologických dat. Tato pracoviště doplňuje síť epidemiologických oddělení a laboratoří v jednotlivých krajích. Údaje o stavu v ostatních zemích jsou poskytovány Světovou zdravotnickou organizací přímo českému ministerstvu zdravotnictví. Český Národní pandemický plán mimo jiné zahrnuje i elektronickou aplikaci Pandemie, která slouží ke sdílení informací a koordinaci činností v rámci naší země.

Případný pandemický kmen viru chřipky bude odlišný od kmenu viru sezónní chřipky a bude potřeba vyrobit proti novému subtypu chřipkového viru pandemickou vakcínu. To bude možné až ve chvíli jeho identifikace. Přípravné práce na výrobě prototypu pandemické vakcíny již započaly, ale i tak je nutné si uvědomit, že od objevení se pandemického kmenu viru chřipky, k výrobě prvních dávek vakcíny může uběhnout i doba několika měsíců (minimálně 2- 3 měsíce). Pro první vlnu pandemie tedy nemusí být vakcína k dispozici. Zcela zásadní bude interval mezi fázemi 5 a 6, který bude rozhodující pro včasnou výrobu pandemické vakcíny. Mezitím budou užívána antivirotika tak, aby byl maximalizován efekt jejich účinku. Ministerstvo zdravotnictví v současnosti vytváří dostatečné zásoby antivirotik a plánuje strategie pro jejich optimální užití. Další nefarmakologické opatření, jako například důsledné mytí rukou, dobrovolná izolace nemocných, efektivní zjišťování kontaktů, omezení cestování hromadnými dopravními prostředky a masového shromažďování lidí, pomůže získat v úvodních fázích potřebný čas, než bude dostupná pandemická vakcína.

Rozhodujícím momentem v odpovědi na pandemii bude komunikace s obyvatelstvem. Lidé budou potřebovat jasné, precizní informace a doporučení o opatřeních, která mohou sami učinit. Budou také potřebovat ujištění, že stávající situace je řešena. Ministerstvo zdravotnictví bude spolupracovat s Ministerstvem zahraničních věcí při monitoringu, vyhodnocování a podávání informací o situaci v zahraničí.

Na rozdíl od předcházejících pandemií, se příští bude šířit velice rychle. Pandemická vlna projde světem během několika měsíců. Vzhledem k současnému

rozvinutému cestovnímu ruchu se nedá předpokládat, že k šíření dojde postupně, ale daleko více se bude uplatňovat efekt multiohniskové pandemie se šířením všemi směry do vnímavé populace. Lze předpokládat, že hlavní vstupní branou infekce do České republiky budou Praha, západočeský, severočeský a jihočeský region, protože Česká republika patří v současnosti k nejčastěji navštěvovaným místem na zeměkouli. To povede k výraznému zkrácení doby mezi identifikací viru v prvotním ohnisku a jeho zavlečením do České republiky a tím se bude výrazně zkracovat i doba na přípravu protipandemických opatření.(3)

Hlavním cílem pandemického plánu je zmírnit zdravotní, sociální a ekonomické následky pandemie chřipky. Pro dosažení tohoto cíle se přijímají tato opatření:

- posílení národního systému varování rychlého varování pro včasné zachycení možného onemocnění způsobeného pandemickým virem
- ochrana obyvatelstva před vznikem nového pandemického viru v co největší míře
- rychlá identifikace viru ptačí chřipky u drůbeže a ptáků, resp. jiných zvířat
- minimalizování rozšíření nového viru chřipky v populaci
- průběžné vyhodnocování epidemiologické situace, analýza výskytu, přijímání okamžitých protiepidemických opatření
- ohraničení nemocnosti a úmrtnosti při rozšíření pandemického kmene viru chřipky
- zabezpečení léčby nemocných a léčby komplikací
- zabezpečení pohřbívání mrtvých
- zabezpečení okamžité informovanosti zdravotních pracovníků prostřednictvím Ministerstva zdravotnictví a veřejnosti prostřednictvím médií
- kontrola dodržování doporučených opatření
- redukování dopadu pandemie chřipky na každodenní život, práci a plánování dalších důsledků
- minimalizování ekonomických ztrát

Principy základních opatření jsou:

- redukce dopadu na veřejné zdraví snížením nemocnosti a úmrtnosti. Tyto principy je třeba aplikovat tam, kde lze dosáhnout zdravotního efektu. Postupovat se bude podle stanovených priorit
- ochrana a léčba populace cílenými opatřeními zaměřenými na zpomalení šíření pandemie i za cenu prodloužení trvání pandemie
- spolupráce mezi vládou, komisí, orgány veřejného zdraví, zdravotnickými organizacemi, státní veterinární správou a veřejností na všech úrovních

Pandemický plán představuje klíčovou roli v připravenosti jednotlivých krajů na pandemii chřipky. Kromě rychlé reakce na pandemickou situaci a postup všech rezortů na základě připravených plánů, bude pro minimalizaci následků důležitá i komunikace jak vnitrostátní tak mezinárodní. Dostatečná zásoba antivirotik, jejich rychlá distribuce k postiženým, jako i pečlivé dodržování protiepidemických opatření, může pomoci přečkat období do vývoje protipandemické vakcíny s minimálními oběťmi na životech.

V květnu tohoto roku se konala konference Medicína katastrof SR s mezinárodní účastí, která byla pořádána za spolupráce ministerstva zdravotnictví (MZ) SR, MZ ČR a WHO. Pozornost byla věnována hlavně na zahrnutí mezinárodních předpisů WHO (International Health Regulations 2005- IHR) do národní legislativy a do praxe. Tyto předpisy řeší společný postup v oblasti prevence, ochrany a kontroly přenosných chorob z hlediska úřadů, zdravotníků, hygieniků, hasičů a dalších složek. Bylo konstatováno, že SR i ČR již splňují implementaci těchto předpisů asi z 85%. Významným úkolem je, aby ve všech zemích vznikly fungující národní kontaktní střediska s 24 hodinovou dostupností, která by napomáhala rychlému předávání informací a pružně reagovala na mimořádné situace. Z hlediska krizové připravenosti se doporučuje určení zodpovědné autority, sjednocujícího národního gestora. Úkolem gestora je pak vytvořit jednotný typový projekt činnosti všech složek v ohnisku nákazy v období potvrzení nákazy a dále potvrzení positivity. Pro sekci nemocnic a infektologů byla vyzdvihnuta potřeba zlepšit osvětu obyvatelstva a nalezení způsobu komunikace při pandemii. MZ má poskytnout metodický pokyn pro činnosti během pandemie (pracovní- právní vztahy, doprava pacientů s BSL3 a 4, podávání antivirotik). Každá krajina by měla připravit předpis zadávající strukturu a obsah plánů nemocnic (povinnost zpracování, soulad s plány v krajském měřítku). Zlepšení osvěty obyvatelstva je základním předpokladem krizové připravenosti. Pozornost by se měla věnovat i vzdělávání mediků. Měly by se zřídit katedry a kliniky urgentní medicíny a medicíny katastrof. Profil absolventa má být v souladu s doporučeními WHO, Mezinárodní rady sester (ICN) a Rady EU. V sekci Integrovaného záchranného systému (IZS) se doporučilo udělat analýzu možností realizace IHR současnými prostředky, více přiblížit problematiku IHR a vypracovat typové plány pro jednotlivé situace. Na úrovni MZ by se měla vytvořit pracovní skupina pro plnění úkolů IZS. Účastníci konference se shodli, že podobná setkání a výměna zkušeností a informací pomáhají při rozvoji v oblasti krizové připravenosti po stránce odborné i praktické a umožňují sjednotit postupy při začleňování metodik WHO do národních struktur.(15)

ZÁVĚR

V tomto století očekáváme několik pandemií chřipky, nejbližší se vyskytne v průběhu několika let. Jestliže se taková pandemie objeví, její šíření bude na rozdíl od předcházejících pandemií velice rychlé. Důvodem pro rychlé šíření je neustále stoupající rozvoj cestovního ruchu a rychlé přesuny velkého množství lidí mezi kontinenty. Předpokládá se uplatnění efektu multiohnskové pandemie a následné šíření všemi směry do vnímavé populace. Proto je příprava na možnou pandemii nezbytná nejen v celosvětovém měřítku pod záštitou WHO, ale i na úrovni jednotlivých států. WHO zintenzivnila svoje práce v oblasti přípravy na novou pandemii vytvořením Světového pandemického plánu a jako nadnárodní instituce vytváří tlak na přípravu národních chřipkových pandemických plánů. Pandemický plán ČR, který vychází ze současných doporučení WHO a Evropské unie pro národní pandemické plány, byl naposled přepracován a schválen v roce 2006. Tento plán obsahuje na národní úrovni adekvátní pandemická opatření, kterých cílem je minimalizovat následky vzniklé pandemie.

Začátek pandemie vyhlásí Světová zdravotnická organizace do národních ministerstev zdravotnictví. Při vyhlášení pandemie vstoupí v platnost program Národní pandemický plán. Reakce státu na pandemii je rozdělena do jednotlivých fází. Začíná opatřeními jež je nutno učinit před nástupem pandemie, následně určuje kroky v průběhu hlavní vlny a pandemie a neopomíjí ani následná opatření určená k rekonvalescenci celé společnosti a hospodářství. Významného snížení zdravotních dopadů bude dosahováno dvěma klíčovými metodami, a to vakcinací a správnou aplikací antivirotik. Obojí musí být prováděno tím nejefektivnějším způsobem, sledujíc mezinárodní dohody o standardních postupech a principech aplikace.

Koncem září 2008 předloží WHO k diskusi novelizovaný celosvětový pandemický plán, který zohlední vývoj situace, znalostí i zkušeností v posledních letech. Od první verze plánu z roku 1999, který se věnoval dominantně epidemiologickým záležitostem a ochraně veřejného zdraví, dochází nyní k podstatně širšímu zapojení prakticky všech rezortů, tj. k mnohem větší interoperabilitě plánu, horizontální i vertikální. Pandemický plán se tak stává typickým krizovým plánem. Aktualizovaná verze celosvětového pandemického plánu po zahrnutí připomínek by měla být představena na přelomu roku 2008/09.

Otázkou tedy není zda-li se pandemie chřipky v budoucnu objeví, ale kdy. Proto se nesmí situace podceňovat a je nutné vytvořit a přijmout veškerá opatření, jak na celosvětové, tak i na národní úrovni, vedoucí k minimalizaci následků.

SOUHRN

Chřipka patří mezi nejčastější virová onemocnění. Jde o akutní a vysoce nakažlivé onemocnění vyvolané chřipkovými viry patřícími do skupiny Ortomyxovirů. Chřipka je typem virového onemocnění, jehož nejdůležitějším rysem je stálá evoluce původce. U lidských virů chřipky typu A bývá v různých intervalech (10-30 let) zaznamenán antigenní shift, který vede ke vzniku zcela nového subtypu. Nový subtyp se objevuje náhle a rychle převládne. Šíření infekce má zpravidla pandemický charakter a kromě většího počtu nemocných je také provázeno významným vzestupem úmrtnosti.

Chřipka se vyskytuje na celém světě. Každoročně postihuje lidstvo v různých rozsáhlých epidemiích. Chřipková epidemie má sezónní charakter a obecně je vázáná na chladné období. Způsobuje značné zdravotní, sociální i ekonomické ztráty. Podle analýz ECDC je v zemích EU každý rok infikovaných 25 až 50 milionů osob a 40 000 až 200 000 osob v důsledku chřipky zemře.

Očkování proti chřipce je nejdůležitější metoda prevence chřipky a jejich závažných komplikací. Očkování vede ve všech věkových skupinách ke snížení výskytu onemocnění chřipkou a ke snížení návštěv u lékaře. Snižuje potřebu hospitalizace a úmrtnost ve skupině rizikových osob.

Od roku 1959 došlo ve světě k 25 epizodám ptačí chřipky, avšak současný výskyt viru subtypu H5N1 je první, který postihuje více kontinentů současně a od prosince 2003 ho lze považovat za začátek zvířecí pandemie. Šířením viru ptačí chřipky vzrůstá i riziko vzniku nové pandemie. Zvyšují se obavy, že může dojít ke vzniku rekombinantního kmene i při současné infekci člověka virem ptačí i lidské chřipky. Virus ptačí chřipky A (H5N1) je nejvážnějším kandidátem na nový pandemický kmen.

V tomto století očekáváme několik pandemií chřipky, nejbližší se vyskytne v průběhu několika let. V důsledku rozvinutého cestovního ruchu bude její šíření velice rychlé se vznikem vícečetných ohnisek, odkud se pandemie bude šířit všemi směry do vnímavé populace. Následky pandemie budou značné a nevyhnutelné. Lze je však zmírnit důslednou přípravou a rychlou reakcí na vzniklou pandemii. Příprava je nutná jak v celosvětovém měřítku, tak na národních úrovních. Současný Pandemický plán ČR novelizuje stávající Národní pandemický plán ČR přijatý dne 10. listopadu 2004 a vychází ze současných doporučení WHO a Evropské unie pro národní pandemické plány. Světová zdravotnická organizace v dubnu 2005 definovala fáze chřipkové pandemie. Tato globální klasifikace je založená na poznatcích o celosvětové pandemické situaci a je používána většinou států při jejich pandemickém plánování, včetně České republiky. Poznání současné fáze zajišťuje program sledování onemocnění (surveillance). Vzhledem k popsaným fázím chřipkové pandemie se v současnosti nacházíme v období „pandemické pohotovosti“ ve fázi 3.

Otázkou není zda-li se pandemie chřipky v budoucnu objeví, ale kdy přijde. Proto se nesmí situace podceňovat a je nutné vytvořit a přijmout veškerá opatření, jak na celosvětové, tak i na národní úrovni, vedoucí k minimalizaci následků.

SUMMARY

Influenza belongs to most usual viral affection. It is acute and highly zymology disease caused by flu viruses belonging to series of Ortomyxoviruses. The most important characteristic of above mentioned kind of affection is continuous evolution. There is antigenic shift registered among human types of flu viruses type A, with different intervals (about 10-30 years), causing formation of completely new subtype. New subtype does appear suddenly and set in quickly. Spreading of infection is usually of pandemic nature. Besides bigger amount of sick people, it also causes higher mortality.

There is flu occurring all over the world. Different widespread epidemic affects humankind every year. Flu epidemic has seasonal character, usually bound to cold weather. It causes significant health, social and also economic losses. According to ECDC analysis, there are about 25 to 50 million people infected every year in EU countries with about 40 to 200 thousand dying due to flu.

Vaccination is the most important flu and its serious complication prevention method. Flu shot leads to flu affection and doctor visits reduction among all age-groups. It lowers hospitalization necessity and mortality in risk group.

Since 1959, there were 25 avian influenza incidents in the world, but present virus subtype H5N1 is the first one, that affects more continents at the same time. Since December 2003 we can consider this subtype of avian influenza to be beginning of new animal pandemics. By spreading of avian influenza there is still higher risk of new pandemics up rise. There are increasing concerns about possibility of recombining strains when one is infected by avian and human flu at the same time. Avian flu virus type A (H5N1) is seriously considered to be actual candidate for new pandemic strain.

Expected are some flu pandemics in 21st. century, the first one occurring already in following years. Due to developed travel movement will be pandemics spreading considerably quickly, with multiple focus points formatted. From these points pandemics will spread all routes into the perceptive population. Pandemics consequences are considerable and unavoidable. They can be reduced though by consistent preparation and quick reaction to uprising pandemics. Preparation is necessary on worldwide as well as on national basis. Actual pandemics plan of Czech Republic amends effective National pandemics plan of Czech Republic accepted at November 10th 2004, and arises from actual WHO and EU recommendations for national pandemic plans. World health organization defined phases of flu pandemics in April 2005. This global classification is based on worldwide pandemic situation findings and is used by most of the countries when creating their pandemics plans, Czech Republic including. Actual phase's cognition is secured by affection surveillance program. According to known flu pandemics phases, currently we are in "pandemics alert" period, phase 3.

There is no question that flu pandemics appear in the future. The question is, when exactly does it appear. For that reason we cannot underestimate this situation and it is necessary to create and adopt all precautions leading to consequences minimalisation on worldwide as well as on national level.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- 1 Raabe, J. Diagnostika a léčba infekčních onemocnění v ambulantnej praxi. Bratislava, 2007. Špecifické klinické situácie. ISBN 80-89182-08-9
- 2 Lincová, D., Farghali et al. Základní a aplikovaná farmakologie. Galén. Praha, 2002, s.478-480, ISBN 80-7262-168-8
- 3 Beran, J., Havlík, J. Chřipka 2. rozšířené vydání. Klinický obraz, prevence a léčba. Maxdorf. Praha, 2005, s.18-21, 83-89, ISBN 80-7345-073-9
- 4 Kynčl, J. a Otavová, M. Tajemný virus chřipky. Živa 2002, 1: 5-8
- 5 Kynčl, J., Havlíčková, M. a Otavová, M. Chřipka a možnosti její prevence, Vakcinologie 2007, 3: 156- 166
- 6 Havlíčková, M. Chřipka, její varianty, prevence. Pediatrie pro praxi 2008, 9: 42-44
- 7 Sandra Mounier-Jack, Richard J Coker. How prepared is Europe for pandemic influenza? Analysis of national plans. Lancet 2006; 367: 1405–11
- 8 Slezák, P. a Neligová, J. Úlohy regionálních úřadů veřejného zdravotnictva při řešení hrozby pandemie chřipky. Seminár a cvičenie „ZÁDIEL 2007“, Košice 30-31.5.2007
- 9 Pandemický plán ČR, říjen 2006
- 10 <http://www.remedia.cz>
- 11 <http://www.nejm.org>
- 12 http://www.hygp Praha.cz/files/pch_SZO.pdf
- 13 <http://www.ptaci-chripka.cz>
- 14 <http://www.who.int/en>
- 15 <http://www.unbr.cz/article.asp?nArticleID=75&nDepartmentID=91&nLanguageID=1>
- 16 http://www.lf3.cuni.cz/miranda2/export/sites/www.lf3.cuni.cz/cs/pracoviste/infekce/vyuka/studijni-materialy/CITRXX25/studijni-materialy/chripka_a_nove_respir_infekce.doc
- 17 <http://www.pandemie.cz/pandemicke-plany>
- 18 <http://lekarnanawebu.cz/2008/dna-vakcina-proti-ptaci-chripce-spolecnosti-vical-pry-funguje/>
- 19 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/prepandrix/H-822-cs1.pdf>