

Correspondence to:

Dušan Lalošević
Medicinski fakultet Novi Sad,
Klinički centar Vojvodine, Centar za patologiju
21000 NOVI SAD
Hajduk Veljkova 1,

e-mail: pasteuri@eunet.rs

¹Medicinski fakultet Novi Sad, Klinički centar Vojvodine,
Centar za patologiju ² ZZJZ, Požarevac

Кljučne reči

besnilo, profilaksa, imunoglobulin,
vakcina, neželjene reakcije

Key words

Rabies prophylaxis, immunoglobulin, vac-
cine, adverse reactions

Abstract

Rabies prophylaxis in category III of patients according a classification by the World Health Organization, with deeply penetrating animal wounds, need local injections of human rabies immunoglobulin (HRIG) and five doses of cell culture vaccine. Our patients in this category were bitten by the laboratory-confirmed rabid cats, wild cats, foxes and wolves. Wounds were been multiple, on the face, scalp, hands, and local injection of HRIG must be applied very carefully. Recommended dose of HRIG of 20 international units per kilogram of body weight not been over-dosed. Hypersensitivity reactions we registered in two patients per about 15.000 vaccinated persons. Vaccination of one another patient after HRIG overdose of 2,5 times then recommended, resulted in development of glomerulonephritis symptoms. Vaccination of patient with pre-existed Parkinson disease bitten by cat resulted with an intensify of symptoms and death on day 30 after treatment started.

UVOD

Tokom 2008. godine u Srbiji je registrovano preko 20 besnih mačaka koje su ozledile ljude, a ovako veliki broj koji nije zabeležen godinama, zapravo otiskava veliku raširenost besnila među lisicama (slika 1). Kako besne mačke po pravilu nanose teže ozlede nego psi, ovom prilikom iznosimo naša iskustva i preporuke koje se moraju uzeti u obzir kod težih ozlede koje spadaju u kategoriju III po klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije, tj. predstavljaju transdermalne rane. Ovakve ozlede registrovali smo kod pacijenata napadnutih prvenstveno od mačaka, a takođe i od besnih divljih mačaka, lisica i vukova.

Prema epidemiološkim procenama, jer precizna statistika i ne postoji, u svetu svake godine umre od besnila 50 - 100.000 ljudi. U Jugoslaviji poslednji slučajevi humanog besnila bili su 1980. godine na Kosovu i Metohiji (1, 2), ali devedesetih godina bilo je i najmanje dva slučaja besnila u Bosni i Hercegovini, koji su preminuli u Zagrebu (3). Besnilo životinja, dominantno lisica, počevši od sedamdesetih, iz godine u godinu proširilo se na teritoriju cele nekadašnje Jugoslavije, a od 2002. godine najjužnija teritorija besnila u Evropi postala je zaleđe Herceg Novog (3), gde je besni vuk ozledio dve žene.

Ovakva situacija nameće potrebu stalnog epidemiološkog nadzora i profilakse besnila koja je danas do te mere usavršena, da je praktično uvek uspešna, ako se primeni pravilno i na vreme. Vrsta životinje koja je nanela ozledu, kao i broj i dubina ozlede, modifikuju način pružanja



Slika 1. Slučajevi besnila životinja u Srbiji 2008. g.

antirabične zaštite. Pored preporuka Svetske zdravstvene organizacije i domaći propisi detaljno regulišu primenu vakcine i imunoglobulina u profilaksi besnila. Međutim, u praksi se često dešavaju situacije za koje se ne nalaze rešenja u Pravilniku o obaveznim imunizacijama kao što je vakcinacija imunosuprimiranih osoba, kao i nedozvoljena odstupanja od ovih propisa. Kako je prioritet uvek dobrobit pacijenta, razmotrićemo pojedine probleme koje smo imali u praksi imunizacije protiv besnila, kao što su ozlede od mačaka, lisica i vukova, vakcinacija imunokompromitovanih pacijenata, kao i neželjena dejstva vakcine, kada se u interesu pacijenta moraju preduzeti mere koje se za sada još ne nalaze u propisima. Iz tog razloga iznosimo naša iskustva i probleme u profilaksi besnila.



Slika 2. Lobanja besne divlje mačke, Obrovac, Vojvodina, dugim očnjacima nanela je duboke transdermalne ozlede kod dva pacijenta

svake rane po dozi od 20 internacionalnih jedinica po kilogramu telesne mase. Bez obzira na nepovoljnu anatomsku lokalizaciju, naprimer na licu ili poglavini ili prstima ruku, rane su uvek infiltrirane imunoglobulinom. Pacijenti su po potrebi praćeni u okviru epidemiološkog nadzora, kod pojedinih rađen je i titar antitela u referentnoj ustanovi. Odstupanja od ove procedure kod nekih pacijenata koja su nam prijavljena posebno diskutujemo.

REZULTATI

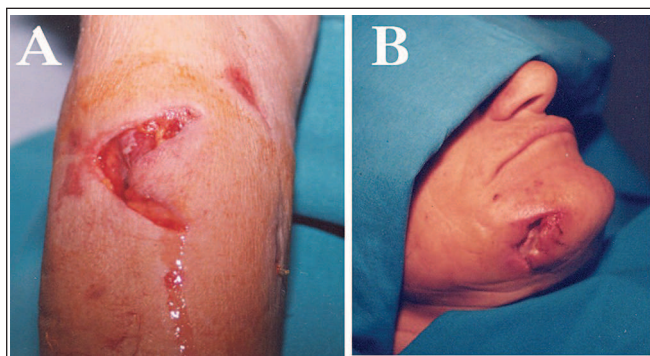
Na teritoriji Srbije vakciniše se oko 800 - 1000 pacijenata protiv besnila godišnje. Kod svih do sada vakcinisanih pacijenata postignuta je odgovarajuća zaštita, tj. nije bilo



Slika 3. Multipli ujedi besne domaće mačke, pacijentkinja sa Parkinsonovom bolešću preminula 30 dana posle napada besne mačke

METODE RADA

Epidemiološkom anketom izabrani su pacijenti kod kojih su postavljene indikacije za profilaksu besnila. Detaljnije su praćeni ozleđeni iz najteže treće kategorije po klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije. Vakcina sa kulture ćelija davana je u 5 doza intramuskularno prema postekspozicionom Essen-protokolu, po jedna doza u dane 0-3-7-14-28. Imunoglobulin protiv besnila davan je infiltrativno u okolinu



Slika 4. Ozlede od besnih vukova kod dve pacijentkinje, A) na podlaktici, B) na licu

neuspeha u profilaksi besnila. Najteže ozlede imali su pacijenti napadnuti od besnih mačaka, kako domaćih tako i divljih, a imali smo priliku da pratimo tri pacijenta ozleđena od divljih besnih mačaka sa teritorije Vojvodine, dva direktno ujedena od besnih lisica, kao i tri sa ozledama od besnih vukova. Divlja mačka je autohtona vrsta koja se nalazi na teritoriji Vojvodine, u šumama uz Dunav i Tisu. Odrasla može dostići težinu i do 8 kilograma, tako da njen napad na čoveka izgleda jako dramatično. I domaće i divlje mačke imaju oštre i duge očnjake kojima lako nanose transdermalne ozlede kategorije III, a po pravilu, besne mačke bile su furiozne kliničke slike, vrlo agresivne i nanosile su povrede pre svega ujedima koji su po pravilu multipli (slike 2 i 3).

Težina ozleđa bila je najveća kod tri pacijentkinje ozleđene od besnih vukova (slika 4). Kod pacijentkinje iz sela Ždrelo, opština Petrovac na Mlavi, stare 78 godina, besni vuk je aprila 2002. naneo na obe ruke i jednoj nozi oko 20 ozleđa, od kojih su većina bile transdermalne, sa dve veće razderotine kože i potkožnog tkiva. Druge dve pacijentkinje napao je vuk februara 2002. na lokalitetu sela Ubli kod Herceg Novog, Crna Gora. Ozlede su takođe bile vrlo duboke, kod jedne pacijentkinje za lice i ruke na голу kožu, a kod druge za glutealni predeo preko odela. Posle dezinfek-

cije rana, primile su imunoglobulin lokalno i sve doze vakcine bez komplikacija.

Tokom 20 godina praćenja, postvakcinalne reakcije registrovali smo vrlo retko. Komplikacije kod profilakse besnila koje smo registrovali bile su alergijske prirode u dva slučaja, tipa generalizovane urtikarije, kao i neurološke, sa smrtnim ishodom u jednom slučaju, kod pacijentkinje stare 78 godina, sa više ujeda od besne mačke novembra 2003 godine. U ovom slučaju uradili smo detaljnu epidemiološku analizu i obdukciju kojom smo isključili samo besnilo, a zaključili da je smrt nastupila kao pogoršanje Parkinsonove bolesti izazvano imunizacijom protiv besnila. Meseć dana posle napada mačke, na obdukciji su se još uvek jasno videle multiple ozlede od zuba po jednoj nozi (slika 3).

Vakcinacija je bila prekinuta posle treće doze kod pacijentkinje stare 26 godina ozleđene od psa, zbog pojave temperature, bolova u predelu bubrega i malaksalosti.

Kod jedne pacijentkinje ozleđene od psa i kompletno imunizovane, razvila se psihotična reakcija manije gonjenja sa idejama da lekar hoće da je ubije injekcijama itd.

Kod jednog pacijenta obolelog od malignog limfoma, citostatska terapija je bila prekinuta da bi bio imunizovan protiv besnila zbog ujeda od psa. Kako je očekivan slabiji imuni odgovor, primenjene su dvostruke doze vakcine koje je pacijent podneo bez komplikacija.

DISKUSIJA

Neuspesi u profilaksi besnila, tj. besnilo kod pacijenata uprkos pravilne vakcinacije, opisuju se i u novijoj literaturi. Razlozi za ovaj neuspeh mogu biti slabija imunološka reaktivnost pacijenta ili čak nedovoljna imunogenost vakcine. Povlačenje više serija vakcine uvezene u Sjedinjene Američke Države posle 2000. godine pokazuje da mora postojati veći oprez kod državnih organa zaduženih za kontrolu lekova. U ovim slučajevima nađena je slabija stabilnost, tj. imunogenost vakcine, a u jednom slučaju čak i prisustvo živog virusa besnila u vakcini, koja inače mora biti kompletno inaktivisana (Manufacturer's Recall of Human Rabies Vaccine-April 2, 2004 JAMA. 2004;291:2311-2312. MMWR. 2004;53:287-289).

Vreme od ozlede do početka vakcinacije koje se ne smatra zakašnjenjem je 48 sati prema preporukama SZO. Međutim, nije navedeno u koje vreme posle ozlede se još uvek može uspešno primeniti profilaksa besnila. Kod nekih lekara postoji zabuna da je to 7 dana, ali ovaj period je zapravo samo mogućnost da se da i imunoglobulin, ako je prvo data vakcina. Posle tog roka stvorena antitela od vakcine isključuju potrebu davanja imunoglobulina. Ovakvi problemi nastaju zbog permanentne loše snabdevenosti bilo imunoglobulinom, bilo vakcinom protiv besnila, tako da se može dogoditi da pacijent prvo primi vakcinu, a zatim dani ma čeka da se obezbedi imunoglobulin.

Nepravilno davanje imunoglobulina takođe može biti razlog neuspeha u imunizaciji protiv besnila. Ukoliko je mnogo ujednih rana, ukupna doza imunoglobulina se ne sme povećati, nego imunoglobulin razrediti dvostruko ili trostruko fiziološkim rastvorom, da bi se infiltrovale sve rane, a nikako dati samo u gluteus. Davanje imunoglobulina u gluteus može se primeniti samo kad je mali broj rana i kad su sve dobro infiltrivane, pa se ostatak doze da muskularno (2, 4). Povećanje količine datog imunoglobulina znatno

iznad propisane doze i davanje samo u gluteus doveli su do razvoja akutnog bubrežnog bola za vreme vakcinacije kod jedne pacijentkinje po tipu imunokompleksnog glomerulonefritisa.

Nekada se u Jugoslaviji proizvodila čuvena Hemptova vakcina, koja je bila među najboljim u svetu, sa dobrom imunogenosti za to vreme i sa najmanje neuroloških komplikacija kod vakcinisanih (5, 6). Danas postoji završen projekat razvoja vakcine sa kulture ćelija Pasterovog zavoda u Novom Sadu, pozitivno atestirane u Beogradu, Budimpešti i Moskvi, čije kliničko ispitivanje je takođe uspešno završeno (7, 8, 9, 10).

Neurološke komplikacije kod savremenih vakcina protiv besnila sa kulture ćelija retko su opisivane u literaturi. Na pretraživanje podataka o povezanosti Parkinsonove bolesti i vakcinacija postoje samo tri publikovana rada, koji daju moguće objašnjenje postvakcinalnog parkinsonizma (12). Neke komponente samog virusa besnila mogu izazvati demijelinizaciju ukrštenom antigenskom imunom reakcijom sa nervnim tkivom, naprimer, postoji ukrštena imunološka reaktivnost između acetil-holinških receptora i glikoproteina virusa besnila koji se za ove receptore vezuje. Mogućnost da se postojeća neurološka bolest pogorša za vreme vakcinacije protiv besnila, izgleda nam najverovatnije objašnjenje kod našeg slučaja sa smrtnim ishodom 30 dana posle početka imunizacije (12).

Kako vakcine sa kulture ćelija u načelu smatramo bezbednim, davanje dvostrukih doza imunološki slabije reaktivnim pacijentima smatramo opravdanim (13).

Izlečenje od besnila nedavno opisano kod pacijentkinje terapijski uvedene u produženu komu, nekoliko puta posle toga nije više uspevalo kod drugih obolelih, tako da se i danas besnilo mora smatrati 100% smrtonosnim kada se razvije encefalitis. Danas se u severnoj Americi uglavnom javljaju slučajevi besnila preneti od slepih miševa, često i bez ujeda, "non-bite rabies". U Evropi, iako se virus besnila polako menja (14), za sada nema značajnih genetskih promena silvatičnog besnila da bi bila potrebna promena vakcinalnog virusa.

U najnovijoj literaturi pojavilo se mišljenje da se protokol vakcinacije može skratiti izostavljanjem pete doze vakcine, što se u praksi često dešava, jer je vakcina deficitarna i visoke cene. Mišljenja smo da za sada ne treba žuriti sa prihvatanjem ove prakse.

ZAKLJUČCI

Kod multiplih ozlede imunoglobulin se mora dati infiltrativno oko svake rane, praktično u tkivo oko svake transdermalne ozlede gde god je zub životinje probio kožu. Ukoliko je ovakvih rana mnogo, imunoglobulin se razredi fiziološkim rastvorom dvostruko ili čak trostruko, da bi bilo dovoljno za infiltraciju tkiva oko svih rana.

Ne sme se povisiti ukupna količina imunoglobulina od propisane od 20 jedinica po kilogramu, jer su moguće imunopatološke komplikacije.

Kod imunosuprimiranih pacijenata ukoliko je indikovana profilaksa besnila, moraju se obustaviti lekovi imunosupresivnog dejstva i dati duple doze vakcine. Ukoliko se posle kompletne vakcinacije ne razvije zaštitni titar antitela, protokol vakcinacije kod ovakvog bolesnika se mora kompletno ponoviti.

Pacijenti sa ranije postojećom neurološkom bolesti, a naročito sa Parkinsonovim sindromom, moraju se smatrati rizičnom grupom kod vakcinacije protiv besnila zbog mogućeg pogoršanja osnovne bolesti.

LITERATURA

1. Baljošević S. U Lalošević D., urednik, Selected Papers in Rabies Prophylaxis, Novi Sad, 1996, 19-27.
2. Lalošević D, Lalošević V, Petrović R. [Prevention of human rabies in Yugoslavia] Med Pregl. 1998;51 Suppl 1:25-30.
3. Lalošević D. Spreading of rabies on the south of Europe. Rabies Bull Eur 2001, 2: 43.
4. Romić M, Tomović O, Medić P, Pelević S, Sindić M, Popović M, Gligorović V, Bogdanović G, Mitrović M, Petrović M, Stankov S, Lazarević-Ivanc L, Lalošević V, Lalošević D. [10 years' of production and use of human rabies immunoglobulin in Yugoslavia] Med Pregl. 2001;54 Suppl 1:33-7.
5. Lalošević D. Dr Adolf Hempt i osnivanje Pasterovog zavoda u Novom Sadu. Medicinski fakultet Novi Sad, monografija br. 74, 2008, 1-120.
6. Lalošević D. Eighty years of Pasteur Institute in Novi Sad and a century of scientific rabies prophylaxis in Serbia. Med Pregl. 2001;54 Suppl 1:7-22.
7. Lalošević D, Lazarević-Ivanc L, Stankov S. [Economical production of rabies vaccine on cell cultures] Med Pregl. 1997;50(11-12):565-8.
8. Lalošević D, Stankov S, Lazarević-Ivanc L, Lalošević V, Knezević I. Immunogenicity of BHK-rabies vaccine in human volunteers. Med Pregl. 1998;51 Suppl 1:17-9.
9. Lalošević V, Lazarević-Ivanc L, Lalošević D. [Clinical trial of YU BHK Rabivak vaccine against rabies in volunteers] Med Pregl. 2001;54 Suppl 1:23-7.
10. Lalošević V. Imunogenost i neškodljivost YU BHK Rabivak vakcine protiv besnila na dobrovoljcima. Doktorska disertacija, Vojnomedicinska akademija Beograd, 2002, 1-85.
11. Lalošević D. Akutni bubrežni bol kao neželjena reakcija antirabične imunizacije. Med Pregl. 2009;62(3-4):133-5.
12. Lalošević D, Lalošević V, Sarić M, Mazibrada J, Babović S, Sekulić S, Mitić Z. [Fatal outcome after postexposure rabies vaccination in a patient with Parkinson's disease] Med Pregl. 2004;57(9-10):487-92.
13. Lalošević D, Todorović B. [Double doses of rabies vaccine in malignant lymphoma patients] Med Pregl. 2005;58(1-2):103.
14. McElhinney LM, Marston D, Johnson N, Black C, Matouch O, Lalošević D, Stankov S, Must K, Smreczak M, Zmudzinski IF, Botvinkin A, Aylan O, Vanek E, Cliquet F, Muller T, Fooks AR. Molecular epidemiology of rabies viruses in Europe. Dev Biol (Basel). 2006;125:17-28.