ЁЯЯС



ЗАБОЛЯВАНЕТО



Бесът е остър енцефаломиелит, който прогресира до кома или смърт в рамките на 10 дни след появата на първия симптом.

Бяс

Пренебрегвана болест, известна от повече от 4000 години[1]
Въпреки тази дълга история, тя остава предизвикателство за съвременната медицина[2]

- В продължение на хилядолетия бесът е ужасявал човечеството, защото е било ясно, че ухапването от бясно животно гарантира неизбежна и ужасна смърт[2]
- Смята се, че съвременната дума „бяс“ произлиза от латинския термин „**rabere**“ (бълнувам) или санскритската дума „**rabhas**“ (бесен)[3]
- Древните гърци наричали бяса „**lyssa**“ (по името на богинята на яростта и лудостта); този корен се използва и за името на вируса на бяс: „**Lyssavirus**“ от гръцки „lyssa“ и латински „virus“ (отрова)[4]



Source of picture



Source of picture

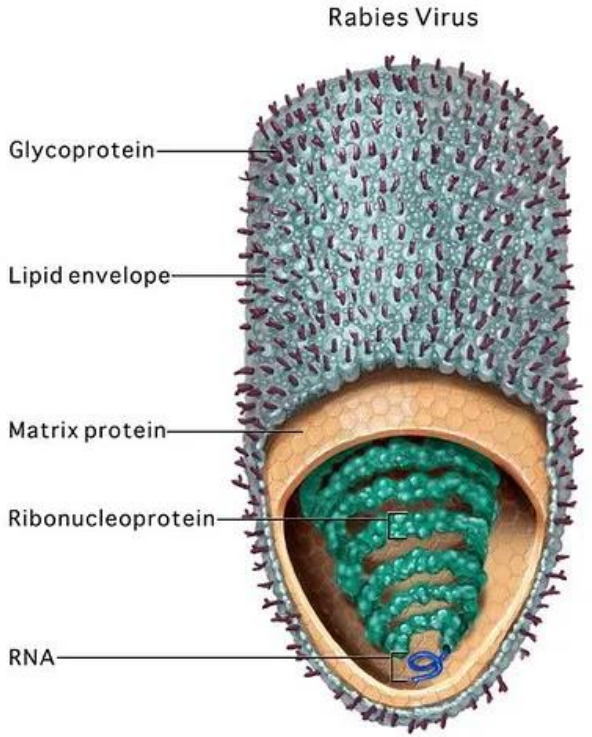
1. WHO. Rabies Vaccines Position Paper. 2018;16(93):201–20;
2. O’Neil. History of rabies. Available at: https://www.tuckahoevet.com/post/a-history-of-rabies [Last accessed June 2020]
3. Dalfardi, *et al*. *Infect Dis Poverty*. 2014;3(1):7;
4. “Lyssavirus” in *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(8):1184

Вирус на бяса

Вирусът на бяса (RABV) е най-известният член на рода *Lyssavirus*, който е с глобално разпространение[1]

- Бесът се причинява от lyssaviruses от семейството на *Rhabdovirus*[2]
- По настоящем са идентифицирани 16 типа на Lyssaviruses[3]
- Едно-верижен РНК вирус[2]
- Вирусът е с форма на куршум: 200nm x 75nm[1,2]

Съществуват няколко други географски ограничени лисавируси, които могат да причинят фатално заболяване, подобно на бяс[1]



RABV частица, съставена от мембрана, получена от клетката гостоприемник, и пет вирусни протеина[1]

Source of picture

RABV, класически вирус на бяса; РНК – рибонуклеинова киселина.

1. Davis BM, *et al*. *Annu Rev Virol*. 2015;2(1):451–71;
2. Rupprecht C. Rabies Vaccines. In: Plotkin S, *et al.* eds. *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)*. Elsevier; 2018.
3. Banyard AC and Fooks AR. Rabies and the Lyssaviruses 2019. Reference Module in Life Sciences [Last accessed June 2022]

Експозиция на бяс

Последиците от излагането на бяс зависят от няколко фактора, сред които тежест на раната, място на ухапване и навременност на пост-експозиционните грижи[1]

Фактори, които влияят върху вероятността от развитие на бяс:

- Тежест на ухапването – одраскване, повърхностна захапка, дълбока захапка, множество ухапвания и др.;
- Количеството на вируса, въведен в мястото на раната;
- Животното, отговорно за ухапването (напр. прилеп, носител на вирусен щам, клинично бясно животно);
- Имунния статус на пострадалия; и
- Мястото на ухапване – рани по главата и шията, както и рани в силно инервирани области като пръсти, обикновено имат по-кратки инкубационни периоди поради близостта на вирусната инокулация до нервите.



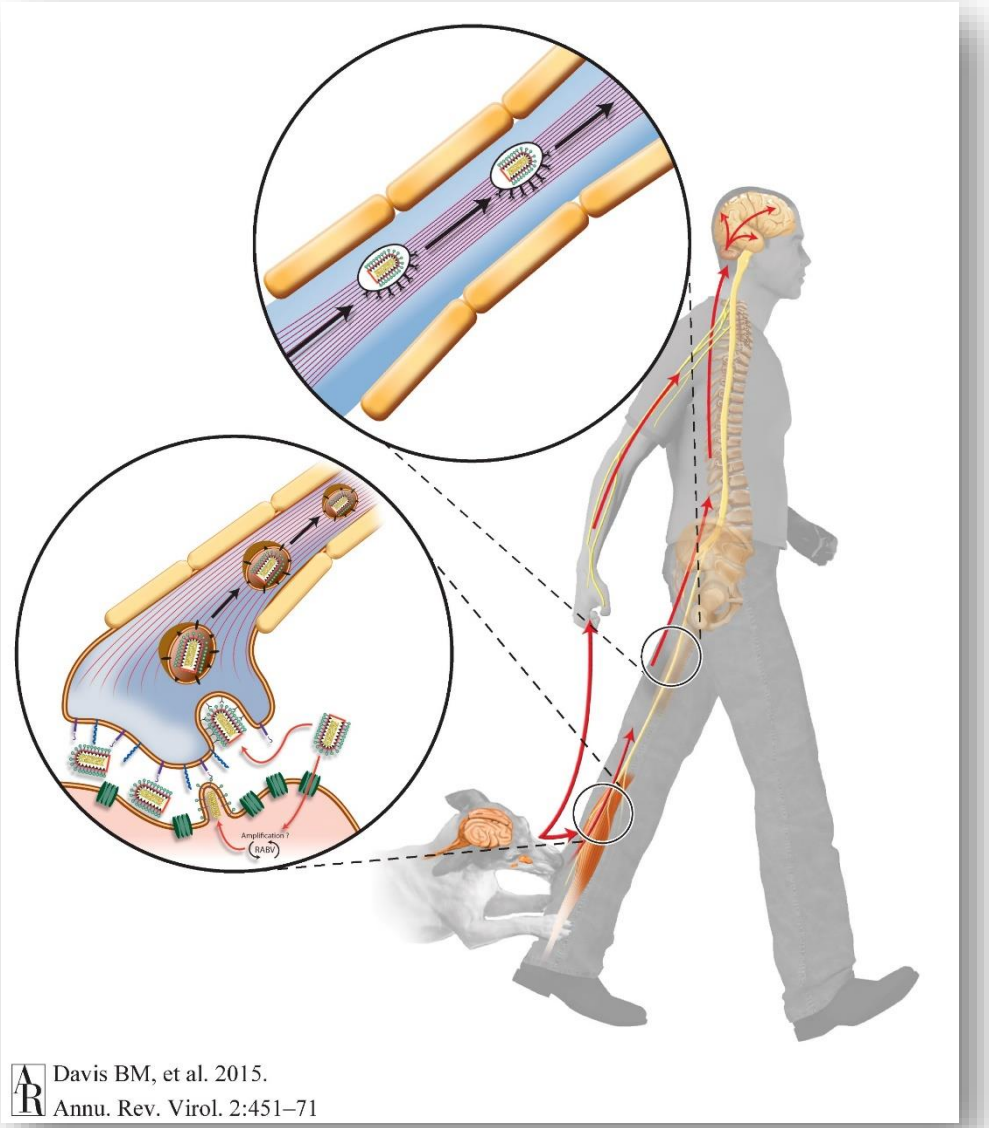



1. WHO. Rabies Vaccines Position Paper. 2018;16(93):201–20;
2. Shim E, *et al*. *Vaccine*. 2009;27(51):7167–72;
3. WHO. FAQ about rabies for the General Public. 2018. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/ntds/rabies/rabies-general-public-faqs.pdf [Last accessed June 2022].
4. CDC- Travelers' Health - Rabies - Chapter 4 - 2020 Yellow Book . Available at: https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/rabies [[Last accessed June 2022].

Патогенеза

Пътят на вируса на беса в тялото[1]

- След ухапване или одраскване от бясно животно, обичайно на вируса на беса са необходими около 20–60 дни, за да достигне до ЦНС; времето зависи от мястото на експозицията[2]
- Вирусът на беса прогресира от мускулите към нервните клетки, като използва вретената на сетивните нерви или нервно-мускулните връзки на двигателните нерви[2]
- Веднъж попаднал в неврон вирусът на беса се движи бързо в аксоните (~15–100 mm/ден при хора), за да достигне до мозъка, където причинява широко разпространен енцефалит[2]



From Davis BM, *et al*. 2015

ЦНС – централна нервна система

1. Davis BM, *et al*. *Annu Rev Virol*. 2015;2(1):451–71;
2. Rupprecht C. Rabies Vaccines. In: Plotkin S, *et al.* eds. *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition).* Elsevier; 2018.

Симптоми

Появят ли се клиничните симптоми на беса, смъртта е неизбежна[1]



Продормална фаза (продължителност 2–10 дни)[1]

- Неспецифични симптоми
  - Физическо неразположение, умора, главоболие, треска, липса на апетит, повръщане, зачервено гърло
  - В 50–80% от случаите се появява болка или парастезия в близост до мястото на ухапването, които подсказват за увреждане на невроните



Клинични симптоми (продължителност 2-12 дни)[2]

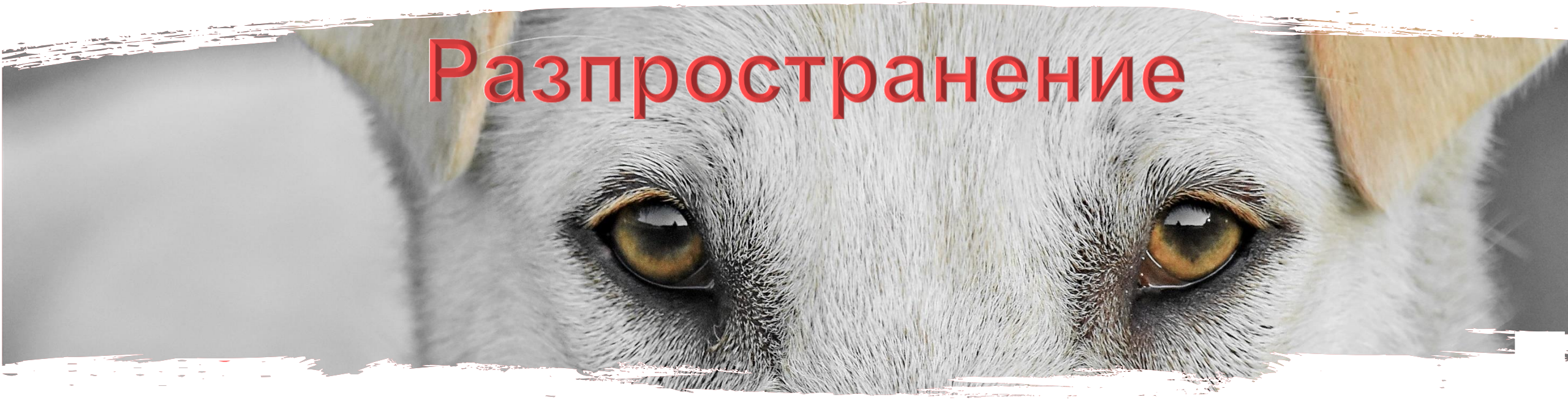
- Енцефалетичен (яростен) бяс (70% от случаите):
- Промени в съзнанието (възбуда, депресия, агресивност, объркване, халюцинации, гърчове, и др.)
  - Фобийни спазми (фотофобия, аерофобия, хидрофобия)
  - Автономна дисфункционалност (фиксирани, разширени зеници, повишено отделяне на слюнка), която води до сърдечно-респираторен арест
- Паралитичен бяс (~20% от случаите при хора)
  - Покачваща се мускулна слабост, загуба на чувствителност, парализа и кома
  - Атипични симптоми на бяс, които могат да допринесат за поставяне на грешна диагноза и недостатъчно докладване на случаи



Смърт

- Без специализирани медицински грижи: смъртта настъпва до ~5 дни при яростен бяс и до ~13 дни при паралитичен бяс[1]
- Със специализирани медицински грижи: животът може да бъде продължен с няколко дни/месеци, но смъртта е неизбежна[1]

1. Rupprecht C. Rabies Vaccines. In: Plotkin S, *et al.* eds. *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)*. Elsevier; 2018;
2. WHO. Fact Sheet on Rabies. 2021. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies [Last accessed June 2022].

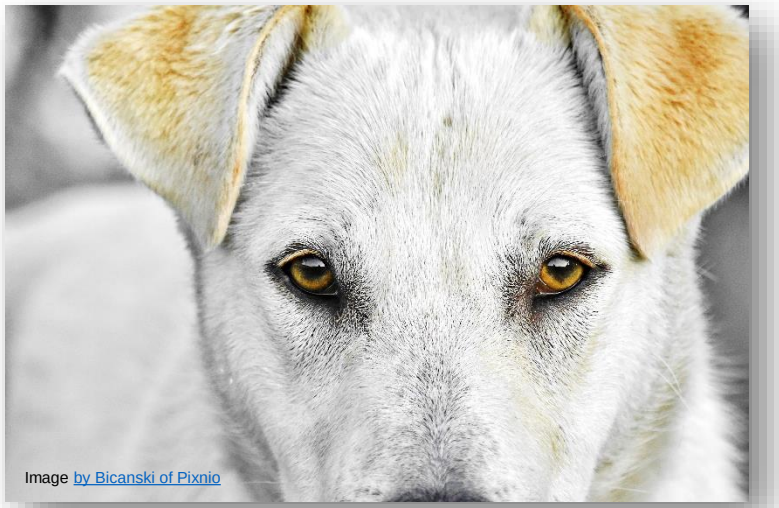


Разпространение

Бесът обикновено се предава чрез ухапване или одраскване от бясно животно

Разпространение

Кучетата и прилепите са основните източници за случаите на човешки бяс и смърт от бяс



Кучетата са отговорни за **99%** от случаите на бяс при хората **по света**[1]

Кучетата са най-честия източник на човешки бяс



Прилепите са **основният източник** за смърт при хората от бяс (**7 от 10 случая**)[2] **в Северна и Южна Америка,** поради спада при предаваната от кучета зараза[1]

Бесът от прилепи е заплаха за общественото здраве в Австралия и Западна Европа[1]

1. WHO. Fact Sheet on Rabies. 2021. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies [Last accessed June 2022],
2. CDC. Bats Lead in U.S. Rabies Risk. 2019. Available at: https://www.cdc.gov/media/releases/2019/p0611-bats-rabies.html [Last accessed June 2022].

Бяс

Основен вектор за разпространение – животни





Място	Вектор
Северна Америка	Скунксове, ракуни, лисици, плъхове
Западна Европа	Лисици и прилепи
Източна Европа	Лициси, **кучета**, чакали
Латинска Америка	**Кучета**, прилепи
Кариби	Мангусти
Австралия	Плъхове
Африка	**Кучета**, чакали, мангусти, лисици
Азия	**Кучета**, котки, маймуни, мангусти, арктически лисици

Rupprecht C. Plotkin S. Rabies vaccines. Vaccine 6th edition. 2014

Разпространение

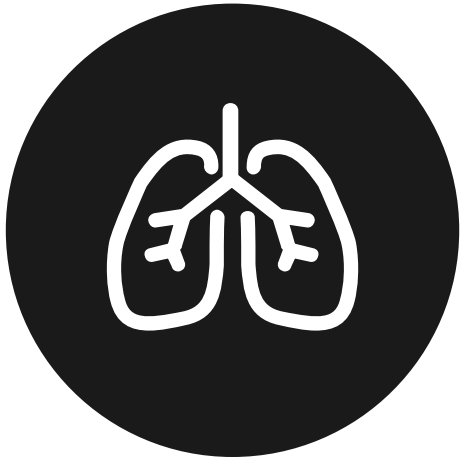
Съществуват и други начини за предаване на бяс, но те са изключително редки[1]



Директен контакт

При директен контакт със заразени материали (слюнка), човешка мукоза или пресни кожни наранявания

(предаването от човек-на-човек е възможно, но никога не е научно потвърдено)



Вдишване

Чрез вдишване на вирус-съдържащи аерозоли



Трансплантация

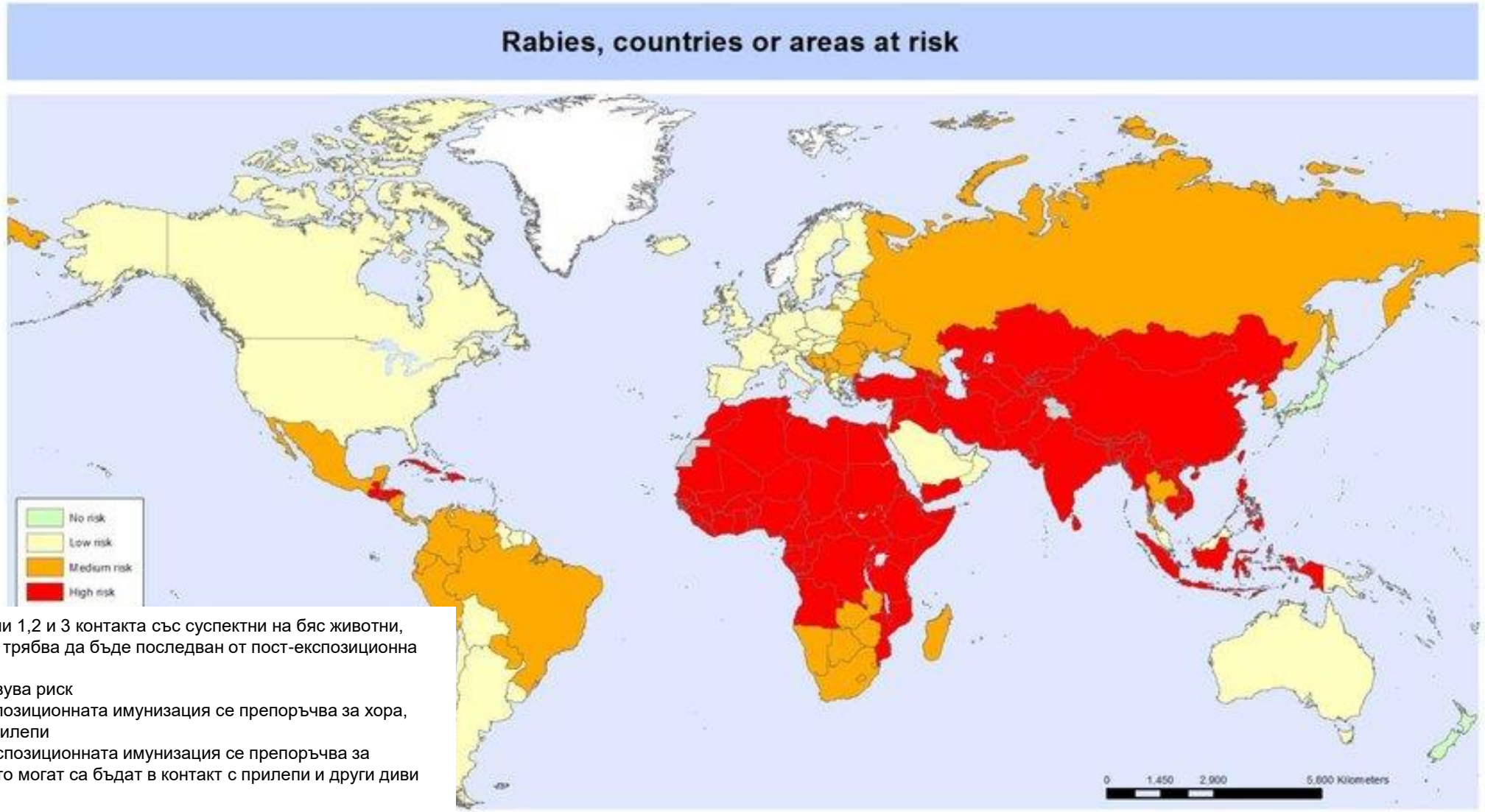
Чрез трансплантиране на заразени органи

Заразяване с бяс чрез консумация на сурово месо или животинска тъкан никога не е потвърждавано при хора

1. WHO. Fact Sheet on Rabies. 2021. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies [Last accessed June 2022],

Епидемиология на беса

Бясът, разпространяван в 99% от случаите от кучета, убива около 70 000 души годишно



В страните от категории 1,2 и 3 контакта със суспектни на бяс животни, включително прилепи, трябва да бъде последван от пост-експозиционна ваксинация

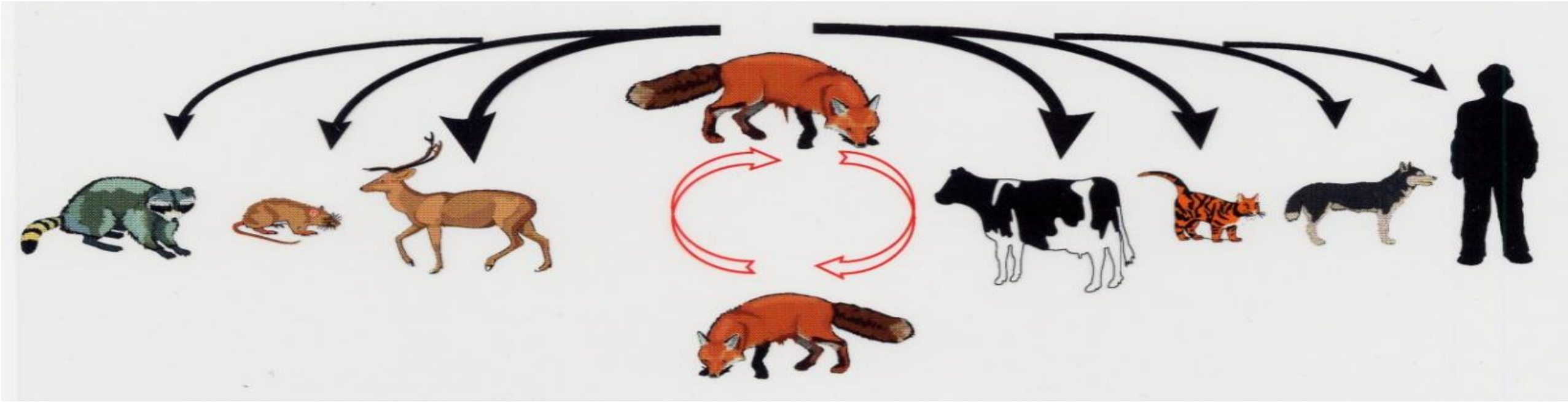
Без риск – не съществува риск

Нисък риск – пре-експозиционната имунизация се препоръчва за хора, които са в контакт с прилепи

Среден риск – пре-експозиционната имунизация се препоръчва за пътуващи и други, които могат са бъдат в контакт с прилепи и други диви животни

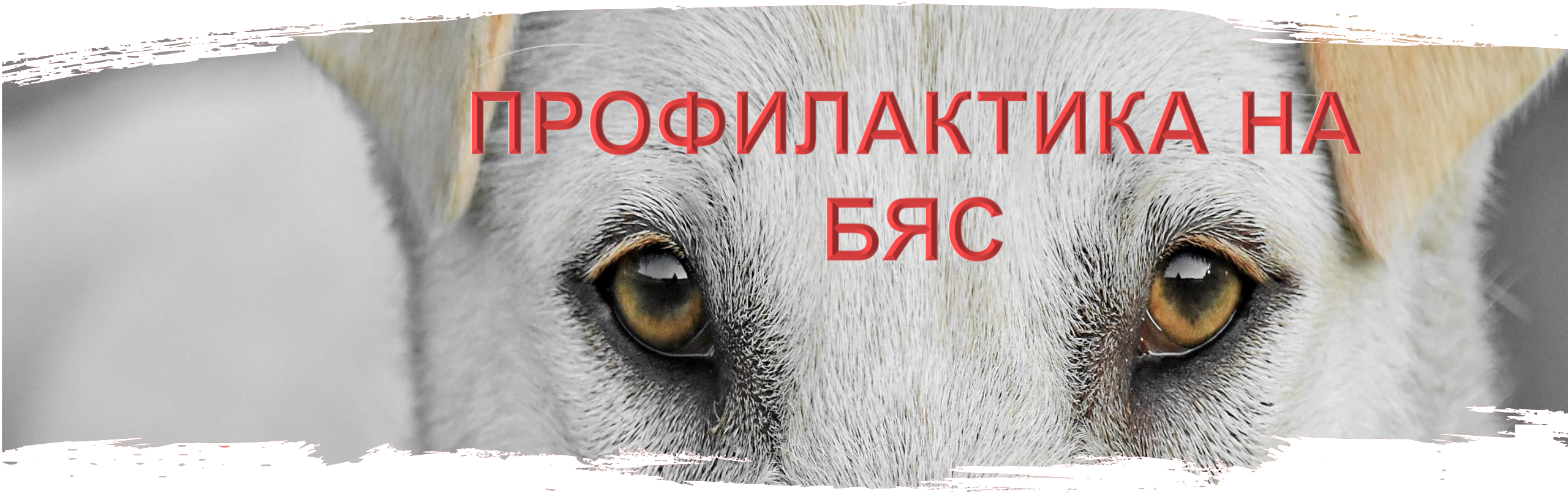
Висок риск – пре-експозиционната имунизация с препоръчва за пътуващи и други, които могат да бъдат в контакт с домашни животни, особено кучета и други бяс-преносими животни

Епидемиология на бяса



- Всички бозайници могат да бъдат заразени, но кучето е основният източник на експозиция[1]
- Бясът преимуществено засяга най-изостаналите райони в развиващите се страни като преобладаващи са селските региони[1]
- Бясът е най-разпространен в Африка и Азия (95%)[1]
- Средно между 30% и 60% от всички случаи на бяс при хора са при деца под 15 годишна възраст[2]
  - По-дребният им ръст кара животните да ги възприемат като по-малка заплаха и да не се страхуват от тях
  - Децата не разпознават и не избягват заплашителното и агресивно поведение на животните
  - Децата не умеят да се защитят и да избягат, когато са нападнати
  - Тяхната физика ги прави особено уязвими на тежки наранявания от ухапване в областта на лицето и главата, които са с най-висок риск от разболяване от бяс
- Приблизително 15 милиона души получават пост-експозиционна профилактика всяка година след като са имали контакт с животни със съмнение за носителство на бяс[1]

1- Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, et al. (2015) Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. PLoS Negl Trop Dis 9(4): e0003709. doi:10.1371/journal.pntd.0003709
http://journals.plos.org/plosntds/article?id=info:doi/10.1371/journal.pntd.0003709
2- WHO. India's ongoing war against rabies. Bull World Health Organ. 2009; 87: 890-891



ПРОФИЛАКТИКА НА БЯС

Лечение и профилактика на беса

100% фатално... но и 100% предотвратимо

➢ ***Бясът е нелечимо заболяване (100% леталитет)***

- Според СЗО пре-експозиционната профилактика (PrEP) се препоръчва на всички с увеличен риск от експозиция на вируса на бяса

ДА ЗАЩИТИ лица с неразпозната експозиция или такива, на които не може да бъде предоставена навременна пост-експозиционна профилактика (PEP)

ДА ОПРОСТИ евентуална PEP като намали броя на необходимите ваксинации

ДА ЕЛИМИНИРА нуждата от приложение на противобесен имуноглобулин (RIG)



WHO Expert Consultation on Rabies second report, 18-20 September 2012. TRS 982 WHO Geneva 2013.

Преекспозиционна профилактика (PrEP)

Таргетни популации



- ***Пътуващите са със значителна вероятност за експозиция***
  - **пътуващите са с по-висок риск от експозиция на бяс**
    - Активностите на открито като къмпингуване, каране на колело, планински преходи и др., увеличават риска за пътуващите от експозиция на бяс, дори пътуването да е краткосрочно

- **Пътуващите са с увеличен риск от заразяване с бяс[2]**
  - Риск от забавяне на PEP за бяс или неправилно приложение на ваксината
  - Риск от липса на достъп до медицински услуги или предоставяне на PEP
  - Риск от невидима или неразпозната експозиция на вирус на бяса

- **СЗО препоръчва PrEP[2]:**
  - В зоните с *нисък риск*: На хора, за които е вероятно да имат контакт **с прилепи**;
  - В зоните със *среден риск*: На пътуващи/хора, за които е вероятно да имат контакт **с прилепи и други диви животни;**
  - В зоните с *висок риск*: На пътуващи/хора, за които е вероятно да имат контакт с **домашни животни и други вектори на бяса**

1- WHO Expert Consultation on Rabies second report, 18-20 September 2012. TRS 982 WHO Geneva 2013.
2- WHO. International travel and health. Geneva, 2014

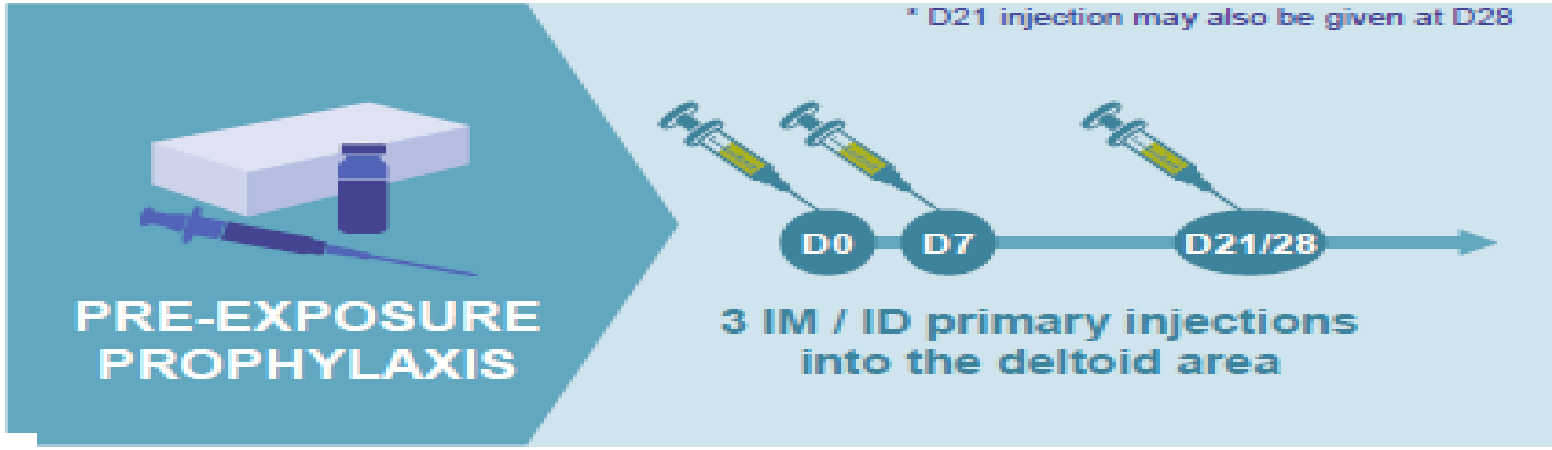
Преекспозиционна профилактика (PrEP)

Таргетни популации (3)

- ***Първична имунизация:***

- **Интрамускулно приложение (0,5mL)**
  - В делтоидния мускул при възрастни и деца
  - В антеролатералната област на бедрото при бебета и малки деца (до 2 год.)

- **Алтернативно интрадермално приложение (0,5mL)**
  - В страните, където интрадермалното приложение е одобрено от здравните власти
  - За ваксини, препоръчани от СЗО за интредермално приложение
  - 0,1 mL инжекция на D0, D7, D21

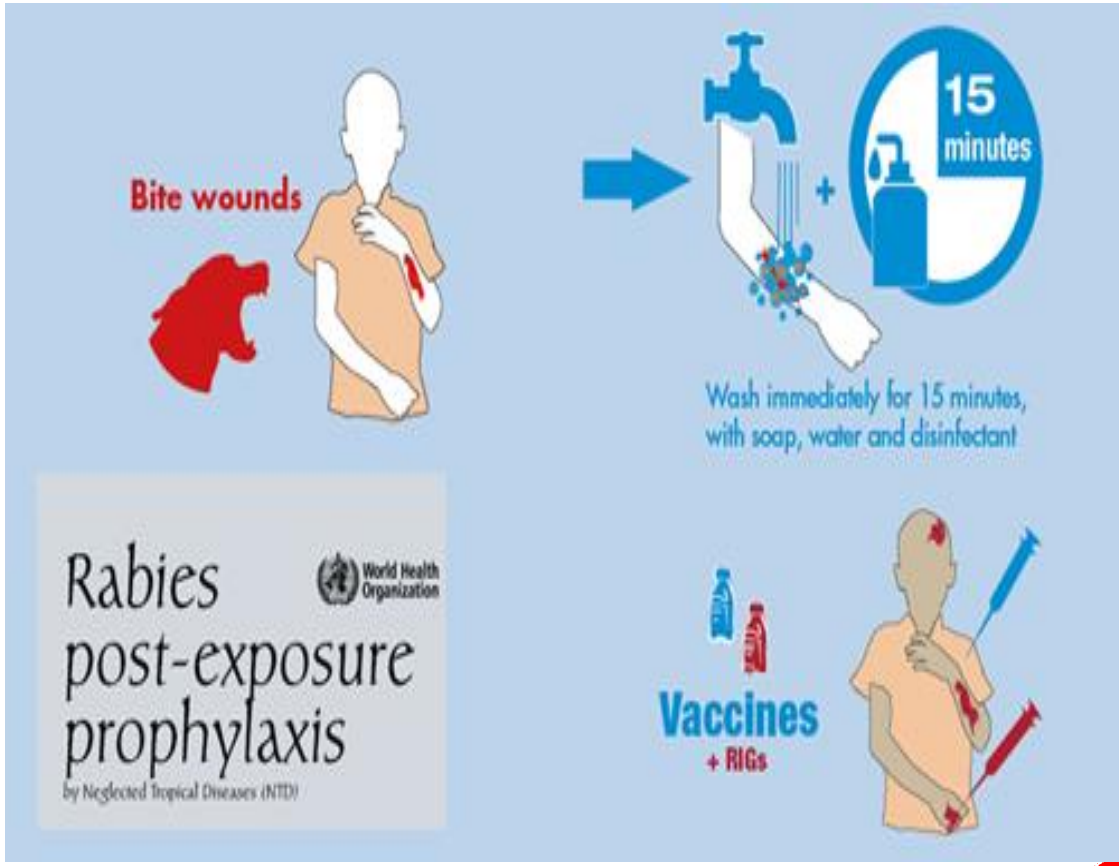


WHO Expert Consultation on Rabies second report, 18-20 September 2012. TRS 982 WHO Geneva 2013.

Постекспозиционна профилактика (PEP)

- Целта е да се отстрани колкото е възможно повече от съдържанието на вируса от мястото на заразяване чрез:
  - Физическо отстраняване на вирусните частици;
  - Инактивиране на остатъчния вирион чрез химично разрушаване
  - Забавяне колкото е възможно повече на зашиването на раната[1,2]

- Във всички случаи, незабавно или при първа възможност трябва да се извърши адекватно третиране на раната (старателно изплакване и измиване на всички рани от ухапване и одраскване със сапун или детергент и обилно количество вода и/или антивирусен агент). Това трябва да се направи преди поставяне на ваксината срещу бяс или имуноглобулин срещу бяс, когато са показани[3]



1- WHO Expert Consultation on Rabies. Second report. Geneva, World Health Organization, 2013. WHO Technical Report Series, No. 982.
2- Kaplan M et Al. Studies on the local treatment of wounds for the prevention of rabies. Bull Wld Hlth Org. 1962; 26: 765-775
3. КХП Вероваб https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/2022-09-19-129482.pdf

Постекспозиционна профилактика (PEP)

Категоризация на контактите на сзо

Категория	Тип на контакта	Препоръка за ваксинация
I	Допир или хранене на животни; Олигавяне на интактна кожа (няма експозиция)	Не се налага, при наличие на надеждна анамнеза за случая[а]
II	Ухапване на открита кожа; Малки драскотини или ожулвания без кръвотечение (експозиция)	Ваксината се прилага незабавно. Лечението се прекратява, ако животното остане здраво по време на периода за наблюдение от 10 дни[б] или след отрицателен резултат от изследване за бяс от надеждна лаборатория при използване на подходящи диагностични методи. **Да се лекува като категория III, ако експозицията е към прилеп.**
III	Единични или множествени трансдермални[в] ухапвания или драскотини, контаминиране на мукозна мембрана или наранена кожа със слюнка от близане от животни, **експозиция поради директен контакт с прилепи** (тежка експозиция)	Прилагат се незабавно ваксина срещу бяс и имуноглобулин срещу бяс, за препоръчване възможно най-скоро след започване на профилактиката след експозиция. Имуноглобулин срещу бяс може да бъде инжектиран до 7 дни след прилагане на първата доза от ваксината срещу бяс. Лечението се прекратява, ако животното остане здраво по време на периода на наблюдение от 10 дни[б] или след отрицателен резултат от изследване на бяс от надеждна лаборатория при използване на подходящи диагностични методи.

[а] ако видимо здраво куче или котка в или от област с нисък риск бъде поставено под наблюдение, лечението може да бъде забавено.

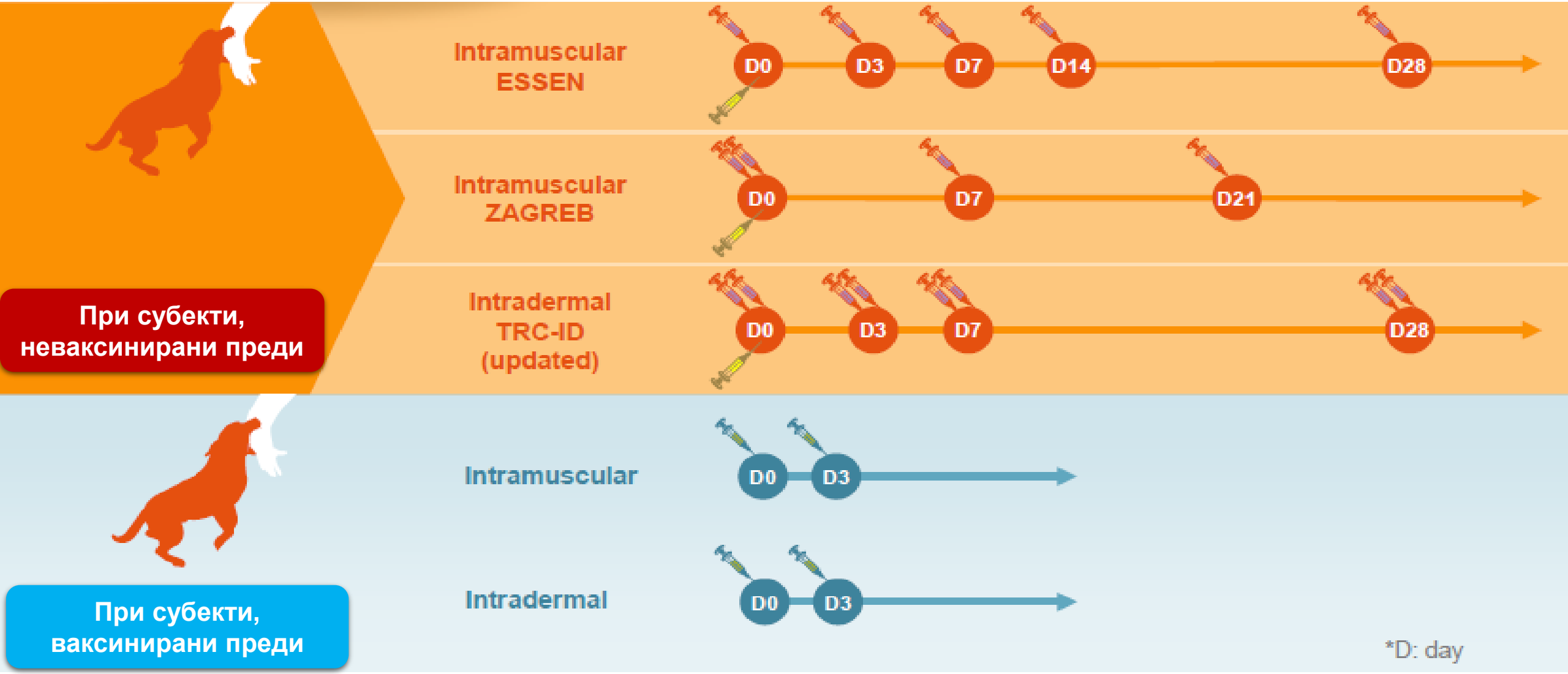
[б] Този период на наблюдение се прилага само за кучета и котки. С изключение на застрашени или изчезващи видове, другите домашни и диви животни, които са подозрителни за заразяване с бяс, трябва да бъдат евтаназирани и тъканите им да се изследват да наличие на антигени на бяс чрез подходящи лабораторни методи.

[в] ухапвания предимно върху главата, шията, лицето, ръцете и гениталиите са експозиция от категория III, поради богатото интервиниране на тези области.

КХП Вероваб https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/2022-09-19-129482.pdf

Постекспозиционна профилактика (PEP)

Приложение на противобясна ваксина



Постекспозиционна профилактика (PEP)

- **Протокол „Есен“ (Protocol Essen)** – ваксината трябва да бъде приложена интрамускулно на D0, D3, D7, D14 и D28 (5 инжекции от 0,5 ml)
- **Протокол „Загреб“ (Protocol Zagreb) (схема 2-1-1) -** ваксината трябва да се приложи интрамускулно: една доза приложена в дясната делтоидна област и една доза, приложена в лявата делтоидна област на D0, след това трябва да се приложи една доза в делтоидната област на D7 и D21 (4 инжекции от 0,5 ml). При малки деца ваксината трябва да се приложи в антеро-латералната област на бедрения мускул.
- Ваксинацията не трябва да се прекъсва освен, ако животното не бъде обявено за незаразно с бяс при ветеринарна оценка (наблюдение на животното и/или лабораторен анализ).
- За експозиция от категория III имуноглобулин срещу бяс трябва да бъде приложен заедно с ваксината. В този случаи, ако е възможно, ваксината трябва да се приложи на контралатерално място.
- Пост-експозиционна профилактика на лица с предишна имунизация
  - Съгласно препоръките на СЗО лица с предишна имунизация са пациенти, които имат документално завършена предишна PrEP (пре-експозиционна профилактика) или PEP (пост-експозиционна профилактика) и хора, при които PEP е преустановена след поставяне на най-малко две дози клетъчно култивирана ваксина срещу бяс.
  - На лица с предишна имунизация трябва да бъде поставена интрамускулно по една доза на D0 и D3. Имуноглобулини срещу бяс не са показани при лица с предишна имунизация.

КХП Вероваб https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/2022-09-19-129482.pdf

Постекспозиционна профилактика (PEP)

Приложение на противобесен имуноглобулин* (RIGs)

Начин и режим на приложение: (RIGs)



При тежка експозиция (Категория III)



*** Приложение RIGs: 20 IU/kg (HRIG) или 40 IU/kg (ERIG) телесно тегло; при възможност да се приложи една пълна доза в раната, а останалото количество да се приложи интрамускулно на отстояние от мястото на приложение на ваксината.**

CDC, MMWR. ACIP recommendations. Human rabies prevention. 2008

Противобесни ваксини



Век и половина на ефикасност и подобрение чистотата на продукта

- **1885 год. Луи Пастьор спасява Джоузеф Майстер с първата противобясна ваксина (от гръбначния стълб на заек)**

Ваксини върху нервна тъкан	Ваксини върху птичи ембриони	Ваксини върху клетъчна култура
1911: Ваксина *Semple* (овчи или кози мозък)		
1955: Ваксина *Fluenzalida* (мозък от мишка)	*1955:* Ваксина върху патешки ембриони (DEV)	1960: Първична ваксина от клетки от бъбреци на хамстер (PHKCV)
		1970: Ваксина върху човешки диплоидни клетки (HDCV) 1972: Първична ваксина върху клетки от пилешки ембриони (PCECV)
	1985: Пречистена ваксина върху патешки ембриони (PDEV)	**1985: Пречистена противобясна ваксина върху Vero клетки (PVRV)**

Ваксини срещу бяс

	Ваксини върху нервна тъкан	Оплодени яйца	Ваксини върху кретъчна култура			
		PDEV	PCECV	HDCV	CPRV	PVRV
Атнигенна потенция	Ниска	Висока	Висока	Висока	Висока	Висока
Ефикасност	Ниска	Висока	Висока	Висока	Висока	Висока
Имуногенност	Ниска и кратка	Висока	Висока	Висока	Висока	Висока
Безопасност	Лош профил	Добър профил	Добър профил	Добър профил	Добър профил	Добър профил
Обем/доза	2 до 5 ml	1 ml	1 ml	1 ml	0,5 ml	0,5 ml
СЗО позиция	Да се преустанови приложението	преквалифи-цирана	Преквалифи-цирана	Преквалифи-цирана	Непреквалифи-цирана	Преквалифи-цирана

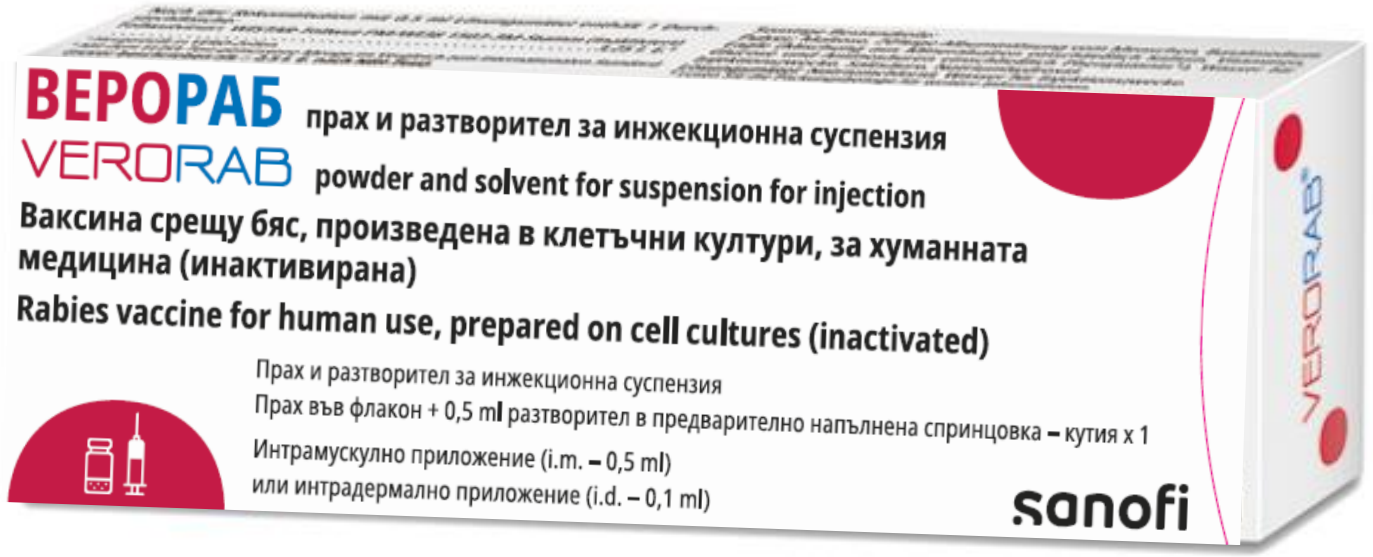
Технология на vero клетки

- Мултиплициране на клетките в микро носител – култивиране във ферментарори (огромни обеми на тъканна култура)
- Отсъствие на туморогенност и отсъствие на вирусно, бактериално или мукоплазмично заразяване
- Гарантиране на висока сигурност (чистота) на клетките, качество и хомогенност на продукта

  - **Verorab® съответства на всички стандарти, зададени от СЗО, за съвременна противобясна ваксина върху тъканна култура, произвеждана при непрекъснати клетъчни линии**
  - **Работната клетъчна банка е стандартизирана и отговаря на критериите на СЗО**
  - **Стъпките на пречистване гарантират, че съдържанието на остатъчна ДНК е под нивата, определени от СЗО – 10ng/доза**



Пречистена противобясна ваксина върху vero клетки



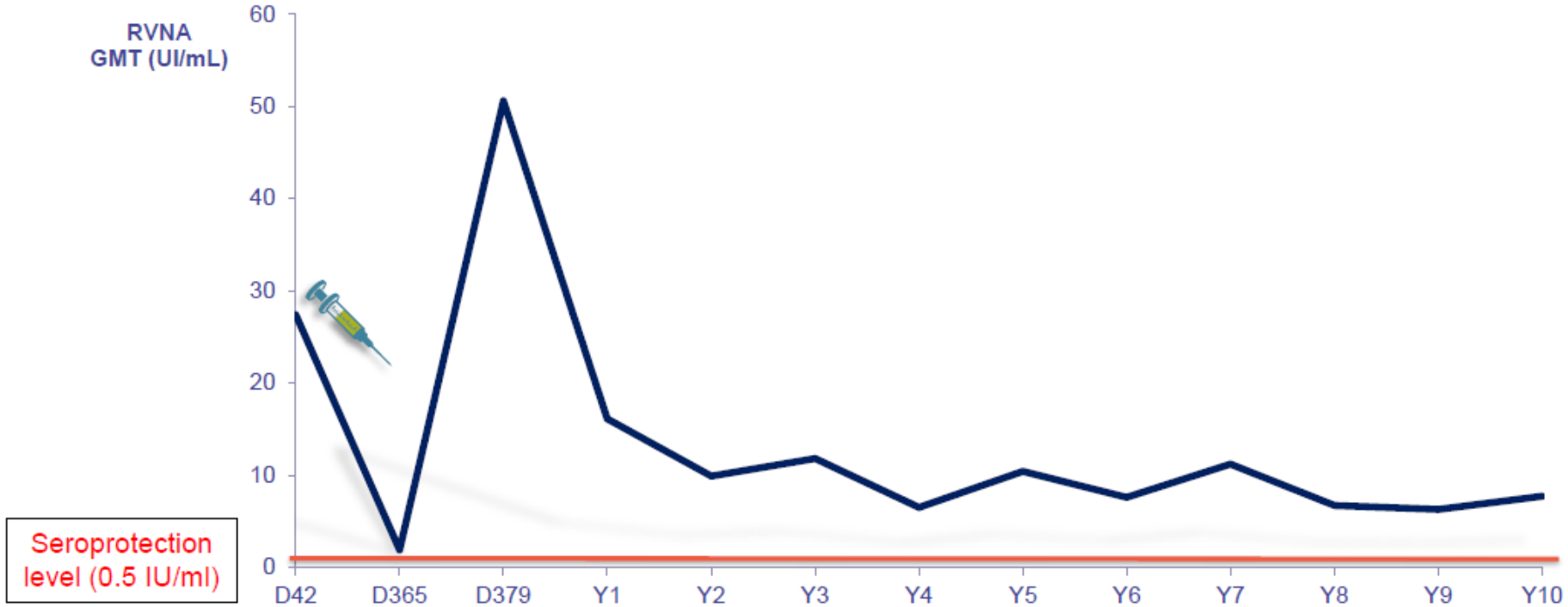
- Прах и разтворител за инжекционна смес
- Позакана за превенция на бяс като пре-експозиционна и пост-експозиционна профилактика на бяс при всички възрастови групи.
- Антигенно съдържание: 3,25 IU на доза за интрамускулно приложение (0,5 ml на флакон)
- Срок на годност: 3 години
- Да се съхранява при температура +2°C и +8°C в хладилник (да не се замразява)

Имуногенност

- СЗО изисква минимален защитен титър на антитела срещу бяс от **0,5IU/mL**, като се основава на връзката между титъра на антителата за неутрализиране на бяса и защитата от клиничен бяс
- Verorab® е оценявана по този стандарт в огромен брой клинични проучвания:
  - При 13 985 пациенти, включени в над 25 клинични проучвания
  - При различни популации
    - Възрастни (включително пациенти с тежки наранявания)
    - Деца
    - Бременни
    - Субекти, изложени на контакт с доказано бесни животни
  - При пре- и пост-експозиционна профилактика
  - Чрез интрамускулно, интрадермарно и подкожно приложение

WHO Expert Consultation on Rabies second report, 18-20 September 2012. TRS 982 WHO Geneva 2013.

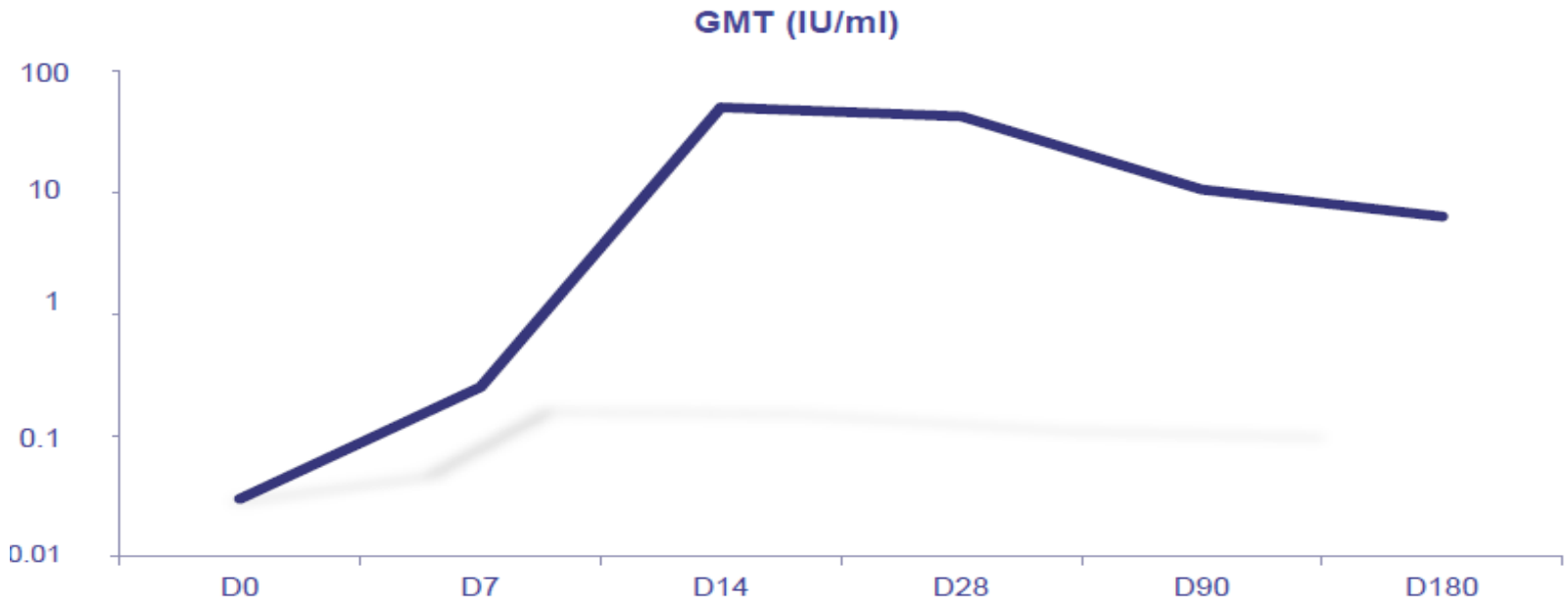
Имуногенност при преекспозиционна профилактика (PrEP)



- **Клиничните данни и практическият опит с Verorab® показват, че реваксинация след една година предизвиква силно и продължително RVNA присъствие в продължение на 10 години**

Adapted from Aijan N. Pilet C. Comparative study of the safety and protective value in pre-exposure use of rabies vaccine cultivated on human diploid cells (HDCV) and of the new vaccine grown on Vero cells. Vaccine. 1989; 7 (2): 125-8

Ефикасност при постекспозиционна профилактика (PEP)



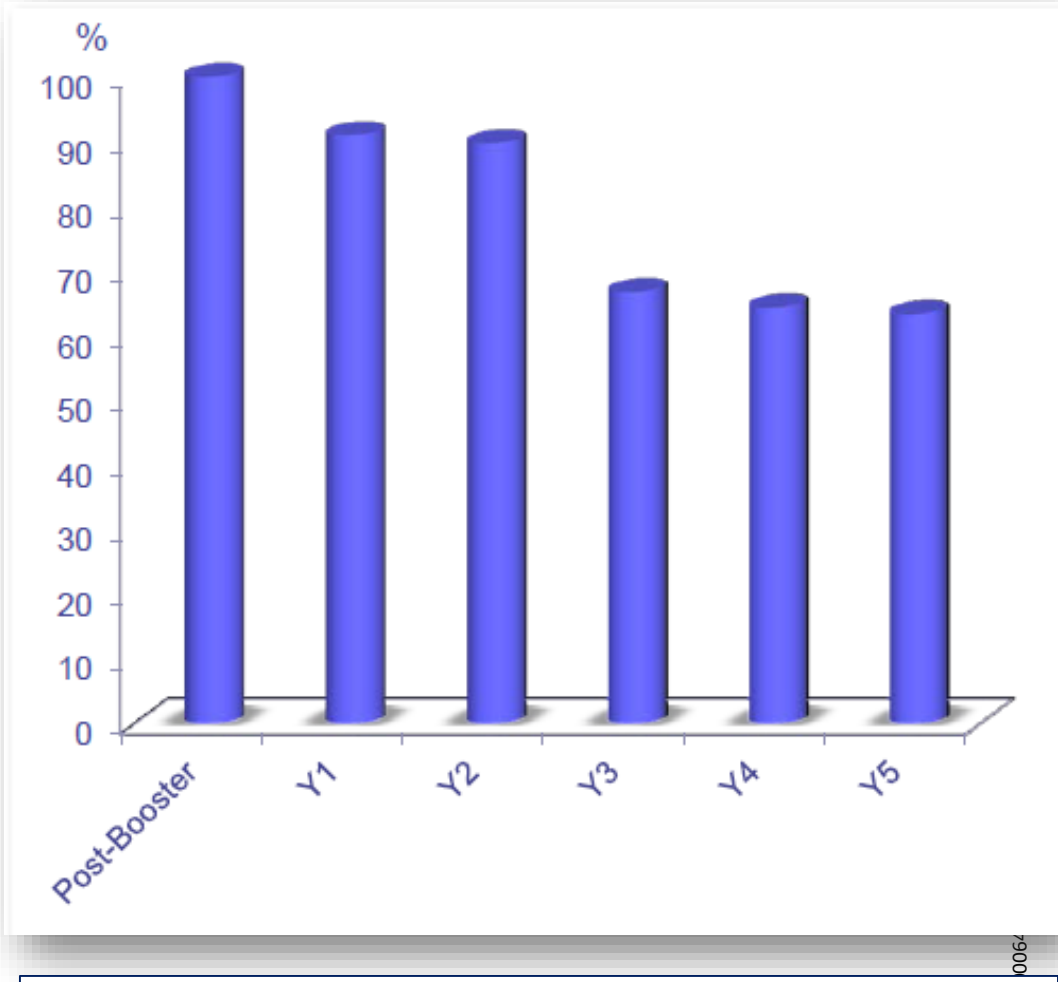
- Проучване за оценка на ефикасността на Verorab® в Китай
- N=171 пациенти с предполагаема или доказана експозиция на бяс (III категория контакт по СЗО)
- Режим на приложение Essen
- При включване всички са серонегативни
- Всички приемат ERIGs (противобесен серум на Пастьор)
- Всички пациенти са със серопротекция на ден 14 и ден 90
- 98,2% от субектите са със серопротекция на ден 180
- **100% от пациентите са живи 6 месеца PEP**

3.0

Ко-приложение с други ваксини

Verorab® + DTP-IPV при новородени

- PrEP по време на рутинна ваксинация във Виетнам
- Последваща пост-ваксинация след 5 години
- Проучване след кохорта новородени на 2, 3 и 4 месечна възраст
- Проучването показва, че:
  - Едновременното приложение на Verorab® и DTP-IPV при деца е безопасно
  - Нивата на серопротекция достигат 100% след бустер и 63% пет години по-късно
  - Приложението на Verorab® не оказва статистически значим ефект върху имуногенността на DTP-IPV (освен върху отговора на дифтерийния токсин при ниво от 0,1 IU/ml след първичната серия



Ниво на серопротекция на бяс при деца, получили DTP-IPV+Verorab® в продължение на 5 години, започнало две седмици след приложение на трета доза PVRV

- **Имунизацията (PrEP или PEP) с Verorab® гарантира забележими нива на антитела, неутрализиращи вируса на бяса, и ускорен анамнестичен отговор към реваксинация при субекти, ваксинирани в период от преди 21 години.**

Lang J, Feroldi E, Vien C. Pre-exposure Purified Vero cell rabies vaccine and concomitant routine childhood vaccinations: 5-year post-vaccination follow-up study of an infant cohort in Vietnam.J Trop Pediatr. 2009; 55: 26-31

Безопасност

- Противобесните ваксини върху клетъчна култура са признати като ваксини с добър профил на безопасност[1]

- **Verorab® е с добър пробил на безопасност (да пре- и пост-експозиционна профилактика чрез интрадермално или интрамускулно приложение) в различни възрастови групи или здравни състояния:**
  - При новородени
  - При деца
  - При възрастни
  - При бременни

- Не са докладвани сериозни нежелани реакции, свързани с ваксината, при клинични проучвания от 35 публикации, които обобщават първите 20 години клиничен опит с **Verorab®** [2]

1- WHO position paper. Rabies vaccines. WER No. 32, 2010, 85, 309–320
2- Toovey S. Preventing rabies with the Verorab vaccine: 1985-2005 Twenty years of clinical experience. Travel Med Infect Dis 2007;5(6):327-48.