

CHŘIPKA, NOVINKY V DIAGNOSTICE, LÉČBĚ A PREVENCI

MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Chřipku považujeme za benigní onemocnění, kde známe jejího původce, klinický obraz a víme, že možnosti kauzální léčby jsou i v dnešní době stále omezené. Jenže chřipka nás umí stále překvapovat něčím novým. Nový je fenomén postupné adaptace i jiných, ptačích chřipkových virů na savce, tedy i na člověka. Nově se začíná objevovat i rezistence chřipkových virů na některá známá antivirotika. Objevily se i nové možnosti v expresní diagnostice chřipky, která se stále více posouvá i do ordinací lékařů prvního kontaktu s minimálními požadavky na materiálové vybavení. Také v léčbě chřipky se objevily nové možnosti, které současně pronikají i do chemoprophylaxe chřipky a poměrně účinně tak doplňují nejvýznamnější metodu prevence chřipky – očkování. Určitým zlomem v možném rozšíření používání antivirotik se stala nová generace antivirotik – inhibitorů neuraminidázy (zanamivir, oseltamivir). Nejvýznamnější metodou prevence chřipky je ovšem očkování, které ani v současnosti není ničím překonáno.

Klíčová slova: chřipka, expresní diagnostika, antivirotika, pandemie.

Med. Pro Praxi 2006; 1: 20–22

Úvod

Chřipka je onemocnění určitě starší než lidstvo samo. Toto onemocnění doprovází všechny lidské generace v podobě menších nebo větších epidemií a v podobě pandemií postihuje čas od času celý svět. Vyslovíme-li pojem chřipka, většině lidí, často i části odborné veřejnosti, se vybaví sice poměrně obtěžující, ale jinak nezávažné onemocnění probíhající převážně v zimních měsících. Kdekdok zná smutnou historii epidemie moru, označovaného někdy také jako černá smrt, ale málokdo si uvědomuje, že chřipka v absolutním počtu mrtvých pomalu mor dohání (11). Podceňování chřipky jako onemocnění není na místě a úmrtí na její komplikace není ničím výjimečným. Vždyť do dnešního dne zemřelo na celém světě daleko více osob na chřipku než na onemocnění AIDS.

Chřipka je onemocnění, které nás možná na první pohled ničím novým nezaujme. Považujeme ji za benigní onemocnění, které kulminuje každoročně v zimních měsících roku, známe jejího původce, klinický obraz a víme, že možnosti kauzální léčby jsou i v dnešní době stále omezené. Jenže chřipka nás umí stále překvapovat. K známým každoročním drobným driftovým změnám v antigenní výbavě chřipkového viru A (13) a výrazným změnám genomu – shiftovým změnám, které se objevují s ne zcela přesnou periodou v delších, řádově desetiletých intervalech, se přidává nový fenomén. Fenomén postupné adaptace i jiných, ptačích chřipkových virů na savce. Jednou ze známek této adaptace je onemocnění lidí vyvolané ptačími chřipkovými viry. Nikdo neodhadne, kdy a v jakém rozsahu se tady objeví další interhumánní šíření těchto původně ptačích chřipkových virů, kdy se objeví nová pandemie. Jestliže nejkratší interval mezi zdokumentovanými pandemiemi je 9 let a nejdelší interval 39 let, tak

současný interval od poslední pandemie je 37 let. Dá se očekávat nová pandemie letos, příští rok, za 2 roky? Na tyto otázky se těžko najde správná odpověď. Nově se začíná objevovat i rezistence chřipkových virů na některá známá antivirotika, což do budoucna může přinést řadu změn v uvažovaném užívání antivirotik v chemoprophylaxi chřipky např. během pandemie, v době, kdy nebude ještě dostupná nová pandemická vakcína. Objevily se i nové možnosti v diagnostice chřipky, která se stále více posouvá i do ordinací lékařů prvního kontaktu s minimálními požadavky na materiálové vybavení (6).

Diagnostika chřipky

Rychlá a správná diagnostika chřipky má zásadní význam pro její vhodnou a účinnou léčbu. Zvláště včasná diagnostika chřipky může redukovat často neuváženou a nevhodnou léčbu antibiotiky a umožnit zahájit včasnou antivirovou léčbu. Z hlediska časové náročnosti a možnosti provedení prakticky kdekoli stojí na prvním místě **expresní metody diagnostiky** poskytující výsledek vyšetření za 10–30 minut (5), tedy ještě během návštěvy pacienta u lékaře. Dnes existuje již několik poměrně jednoduchých komerčních souprav, které mohou detekovat chřipku v krátkém čase bez nároků na složité materiálové vybavení. Tyto soupravy přímo prokazují barevnou změnou přítomnost antigenu chřipkového viru v klinickém materiálu (nazofaryngeální výtěr). Některé testy prokazují pouze přítomnost chřipkového viru typu A, příkladem takových setů je např. Directigen Flu A, Quick View (Quidel, USA), Infl A Respistrip (Coris BioConcept, Belgie), Flu OIA (Biostat, USA). Jiné testy detekují jak typ A, tak i chřipkový virus typu B, ale nejsou schopny je navzájem rozlišit. Příkladem těchto testů je Directigen Flu A/B (Becton Dickinson, USA), Infl A/

B Quick Seiken (DenkaSeiken, Japonsko), Now Flu A/B (Binax, USA), Influenza Rapid A/B test (Roche, Švýcarsko). Cena těchto komerčních setů je zatím poměrně vysoká a jedno takové vyšetření přijde přibližně na 600 až 700 Kč. Porovnáme-li to však s cenou časté a v případě prokázané chřipky i zbytečné terapie antibiotiky, pak již finanční rozdíl není tak veliký. Zatím více dostupné jsou v běžné praxi **rychlé diagnostické metody**, s výsledkem za 6–20 hodin, jako ELISA nebo immunofluorescence (IF), které slouží k rychlému průkazu virového antigenu v nazofaryngeálním výtěru. Metoda ELISA je dostupná ve všech virologických laboratořích. Metoda imunofluorescence, prokazující přímo infikované buňky, je dostupná pro svoji větší náročnost pouze na některých pracovištích a používá se spíše vzácně. Určitou nevýhodou metody ELISA je získání výsledku za 20–24 hodin, tedy až druhý den. **Klasické virologické metody** diagnostiky, tedy izolace viru na kuřecím embryu nebo sérologie, mají význam z epidemiologického hlediska k určení cirkulujícího kmene viru a specifikace epidemie, nikoliv z hlediska léčby akutního pacienta. Výsledek těchto metod je k dispozici až za 10–20 dní.

Léčba chřipky antivirotiky

Také v léčbě chřipky se objevily nové možnosti, které současně pronikají i do chemoprophylaxe chřipky a poměrně účinně tak doplňují nejvýznamnější metodu prevence chřipky – očkování.

Ještě na začátku 60. let 20. století neexistoval žádný specifický lék pro léčbu chřipky. Používala se pouze symptomatická léčba ke zmírnění obtíží. Teprve v roce 1966 se stalo v některých zemích dostupné specifické antivirotikum **amantadin** – inhibitor kanálového proteinu M2. V roce 1993 se objevil další lék – **rimantadin**, který byl zpočátku schválen

pouze pro osoby starší 18 let. Oba tyto preparáty jsou účinné pouze v léčbě a profylaxi chřipky typu A, nikoliv však chřipky B. Oba přípravky se liší ve farmakokinetice, výskytu nežádoucích reakcí a ceně. V České republice je od roku 1993 nejvíce znám přípravek Viregyt-K pro děti starší 1 roku a pro dospělé. Při profylaktickém podávání je nezbytné podávat ho 2krát denně 100 mg dlouhodobě po celou dobu zvýšené chřipkové aktivity. Tento lék však nenašel příliš velké uplatnění ani v profylaxi chřipky, ani v její léčbě, přestože dle výsledků klinických studií je jeho efektivita v prevenci vzniku chřipky 70–90%. Nevýhodou těchto přípravků je poměrně častý vznik rezistence i během léčby a častý výskyt nežádoucích reakcí (9). Rimantadin (přípravek Maridin) byl v ČR registrován, ale není dovážen.

Určitým zlomem v možném rozšíření používání antivirových v prevenci a léčbě chřipky se stala nová generace antivirových – inhibitorů neuraminidázy.

Zanamivir a oseltamivir jsou přípravky této nové třídy antivirových, které selektivně inhibují povrchový antigen – neuraminidázu obou chřipkových virů A i B. Inhibicí neuraminidázy je tak zabráněno výstupu chřipkových virů z infikovaných buněk a dalšímu šíření infekce v epitelu dýchacích cest. První zmínky o těchto nových přípravcích se datují rokem 1993 u zanamiviru a rokem 1998 u oseltamiviru. V roce 1999 byly schváleny v USA (2).

Zanamivir je určen pro léčbu a prevenci chřipky u adolescentů a dospělých ve věku 12 a více let. V případě léčebného podávání se maximálního efektu dosáhne při zahájení léčby do 2 dnů od vyjádřené symptomatologie. Během prvních dnů onemocnění právě dochází k replikaci chřipkových virů v buňkách epitelu dýchacích cest a v tuto dobu jsou inhibitory neuraminidáz účinné. V podobě prášku je určen k inhalaci pomocí diskhaleru. V léčbě se inhalují 2krát denně 2 dávky (10 mg), při profylaktickém podávání se aplikují 2 inhalace pouze 1x denně po celou dobu možné expozice. V České republice je registrován od září roku 2000 pod prodejním názvem Relenza, ale bohužel není běžně dovážen.

Oseltamivir je určen k léčbě nekomplikované chřipky dětí i dospělých, kteří mají vyjádřenou symptomatologii onemocnění ne déle než 2 dny.

Připraven je v podobě suspenze nebo kapslí, které se podávají každých 12 hodin po dobu 5 dnů.

Užívání těchto inhibitorů neuraminidázy aplikovaných během prvních dvou dnů onemocnění zkracuje trvání závažných symptomů nekomplikované chřipky o 1–3 dny a snižuje pravděpodobnost vzniku komplikací. Nejvíce klinických údajů o efektivnosti těchto přípravků se týká léčby chřipky A. Nicméně in vitro prováděné pokusy a pokusy na zvířatech ukázaly účinnost i v léčbě chřipky B. Efektivita zanamiviru v prevenci vzniku laboratorně potvrzené chřipky je 84%, u oseltamiviru 82%. U zanamiviru je podle výsledků farmakokinetických studií 70–87% inhalovaného přípravku deponováno v orofaryngu (4, 12), 7–21% se dostává do žaludku. Přibližně 4–17% podané dávky se celkově vstřebává. U oseltamiviru je přibližně 80% orálně aplikované dávky vstřebáno. Vstřebaný oseltamivir je metabolizován jaterními esterázami na aktivní inhibitor neuraminidázy a jeho poločas je 6–10 hodin. Zanamivir se jeví díky inhalační cestě podávání jako vhodnější lék pro přímé, lokální působení v dýchacích cestách, v místech, kde dochází k replikaci viru. Inhalační aplikace ho však mírně diskredituje zejména u starších osob, které nemusí tuto aplikaci vždy bez cizí pomoci zvládnout. Ale riziko vzniku rezistence je u zanamiviru zase nižší než u ostatních antivirových.

Čtyři dosud známá antivirovika pro prevenci a léčbu chřipky ukazuje tabulka 1.

V určitých případech se antivirovika doporučují také k chemoprophylaxi chřipky:

1. V případech kontraindikace očkování kdykoliv – u osob se známou alergií na vaječnou bílkovinu či jiné komponenty vakcíny, u osob s anafylaktickou reakcí po předchozí vakcinaci, u osob se závažnou imunodeficiencí nebo chronickou imunosupresivní léčbou (např. prednison v dávce $\geq 0,5$ mg/kg/d).

2. Během epidemie – u osob z rizikových skupin, které nebyly očkovány, u neočkovaných osob v uzavřených komunitách (léčebny dlouhodobě nemocných, sociální ústavy), rodinné či jiné blízké kontakty osob nemocných chřipkou, u osob, které odmítají očkování, ale chtějí se vyvarovat chřipky.

3. Během pandemie – samostatná profylaxe v době než bude k dispozici pandemická vakcína,

kombinace profylaxe s očkováním do doby, než dojde k vytvoření protektivních postvakcinačních titrů protilátek. Pro tyto účely je také k dispozici přípravek Tamiflu ve státní rezervě, který by byl použit v souladu s existujícím národním pandemickým plánem.

Nejvýznamnější metodou prevence chřipky je ovšem očkování, které ani v současnosti není ničím překonáno.

Očkování proti chřipce

Technologický postup výroby chřipkových vakcín prodělal v průběhu let řadu změn. První snahy připravit očkovací látku účinnou proti chřipce byly zahájeny ke konci 30. let 20. století. První vakcíny obsahovaly celý chřipkový virus, který byl po pomnožení usmrcen. Největší urychlení vývoje protichřipkových vakcín je spojeno s „asijskou chřipkou“, tedy pandemií v roce 1957–1958. Od tohoto období 60. let se začaly používat již mnohem čistší očkovací látky obsahující fragmentovaný virus (rozštěpený). V 70. letech byla zahájena výroba vakcín obsahující pouze povrchové, antigenně významné struktury viru (tzv. „sub unit“ – subjednotkové vakcíny) (10). Existují tedy celkem tři druhy vakcín – celovirionové, štěpené (Fluarix, Begrivac, Vaxigrip) a subjednotkové (Fluad, Influvac). V praxi se více používají vzhledem k velké reaktogenitě celovirionových vakcín pouze poslední dva typy. Všechny u nás používané vakcíny jsou trivalentní, to znamená, že obsahují 3 kmeny chřipkových virů, dva typu A a jeden typu B. Ke zlepšení imunogenity vakcín se vyvinula nová adjuvans, jako je patentovaná emulze MF 59, která je součástí vakcíny Fluad a vykazuje vyšší imunogenitu zvláště u starších osob (5). Připravují se také vakcíny na bázi buněčných kultur (vero buňky, humánní diploidní buňky), které nebudou závislé na produkci vajec a umožní rychlou produkci velkého množství vakcíny, zejména v době pandemie, kdy bude nedostatek „klasické“ vakcíny.

Vakcína se nejčastěji aplikuje intramuskulárně, přednostně do deltového svalu v jednodávkovém schématu. Druhá dávka již nezvyšuje imunitní odpověď (8). Aplikace dvou dávek s měsíčním odstupem je doporučena pouze u dětí, dosud nikdy neočkovaných ve věku do 9 let (3). Optimální doba zahájení vakcinace je před začátkem chřipkové sezóny, v období od října do listopadu, prakticky až do prosince, protože v posledních letech chřipkové epidemie začínaly většinou až v měsíci lednu. Vakcínu je také možno simultánně aplikovat v jeden den, do různých míst s ostatními vakcínami, jako např. proti virovým hepatitidám, klíšťové encefalitidě, pneumokokovým nákazám (7) apod.

Očkování proti chřipce se doporučuje ve 3 základních skupinách indikací z hlediska jasných lékařských, sociálních a ekonomických důvodů (1):

Tabulka 1. Přehled existujících antivirotických přípravků k léčbě chřipky

Generický název	Výrobní název v ČR	Věková skupina	Aplikace	Dávkování	Indikace (chřipkový virus)	Doba léčby
amantadin	PK-MERZ, Viregyt-K	> 1 rok	per os	2 × 100 mg	A	8 dnů
rimantadin	MARIDIN	1–10 let >10 let	per os	5 mg/kg 2 × 100 mg	A	7 dnů
zanamivir	RELENZA®	> 12 let	inhalace	2 × 10 mg	A+B	5 dnů
oseltamivir	TAMIFLU®	1–12 let > 13 let	per os	30–45 mg/kg 2 × 75 mg	A+B	5 dnů

1. Skupina osob s vysokým rizikem rozvoje chřipkových komplikací a úmrtí – osoby ve věku 65 let a více (v USA 50 let a více), pacienti z léčených pro dlouhodobě nemocné v jakémkoli věku, obyvatelé domovů důchodců, dospělí nebo děti s chronickým kardiovaskulárním nebo respiračním onemocněním, pacienti s metabolickým nebo renálním onemocněním, hemoglobinopatií nebo imunodeficitními stavy, děti a adolescenti ve věku 6 měsíců až 18 let s dlouhodobě prováděnou aspirinovou léčbou, kteří mohou být v riziku rozvoje Reyeova syndromu po prodělané chřipce, těhotné ženy, které budou během chřipkové sezóny ve 2. či 3. trimestru.

2. Skupina osob, která může lehce přenést chřipku do rizikových skupin – lékaři, sestry a další zdravotničtí pracovníci, zaměstnanci léčených dlouhodobě nemocných a domovů důchodců, pracovníci zabývající se pečovatelskou službou, členové rodin osob s vysokým rizikem rozvoje chřipkových komplikací.

3. Skupina osob, které by mohly mít z vakcinace prospěch (prevence nemocnosti) – osoby zaměstnané ve službách vysoké důležitosti (energetika, doprava, školství, policie, armáda), adolescenti v internátních školách, studenti bydlící na kolejích, ostatní osoby, které si přejí vyvarovat se onemocnění.

Vakcinace rizikových skupin může výrazně snížit negativní dopad případné chřipkové epidemie nebo pandemie nejen na tuto skupinu, nýbrž na populaci jako celek.

Závěr

Nové možnosti rychlé diagnostiky, léčby i prevence chřipky nás nemohou ukloubat v pocitu, že chřipku máme pod kontrolou a nemá nás čím překvapit. Existuje celá řada situací, které tuto kontrolu negativně ovlivňují. Je zde nekontrolovatelné chování chřipkového viru nadaného vysokou variabilitou, je zde hrozba nové pandemie, jsou zde stále přetrvávající limity dnešních vakcín (omezená produkce co do množství, pomalý růst viru na kuřecích embryích a riziko jejich usmrcení virulentnější variantou viru), je zde riziko vzrůstajících rezistencí na nová antivirotika, objevila se i rezistence ptačích chřipkových virů (H5N1) na amantadin-rimantadin. Samotná antivirotika mají také svá omezení, jako je

nutnost dlouhodobého podávání při chemoprophylaxi, nezbytnost včasného podání při léčbě, vysoká cena, poměrně časté nežádoucí účinky a nedostatečný efekt na snižování výskytu chřipkových komplikací. Je jen několik málo onemocnění, která mají za následek tolik trápení, pracovních neschopností, lékařských vyšetření, hospitalizací, úmrtí a ekonomických ztrát, jako je chřipka. Proto si chřipka zaslouží přece jenom více pozornosti, než jí bylo v řadě zemí dosud věnováno.

MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Katedra epidemiologie,
Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
e-mail: chlibek@pmfhk.cz

Literatura

1. Anonymous. Prevention and control of Influenza. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 1–38.
2. Anonymous. Neuraminidase Inhibitors for treatment of Influenza A and B Infections. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 14.
3. Anonymous. Prevention and control of Influenza. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45: 1–23.
4. Cass LMR, et al. Pharmacoscintigraphic evaluation of lung deposition of inhaled zanamivir in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 21–31.
5. Cataldo DM, Van Nest G. The adjuvants MF59 increases the immunogenicity and protective efficacy of subunit influenza vaccine in mice. *Vaccine* 1997; 15: 1710–1715.
6. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354: 1277–1282.
7. Grilli G, et al. Simultaneous influenza and pneumococcal vaccination in elderly individuals. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 287–291.
8. Gross PA, et al. Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1763–1765.
9. Havlik J, Beran J. Chřipka. Klinický obraz, prevence a léčba. Maxdorf, 2002; ISBN 80-85912-75-9, 147 s.
10. Kilbourne ED, Arden NH. Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Saunders WB. *Vaccines* 1999: 531–551.
11. Koukolík F. O nemocech a lidech. Praha: Makropulos, 1998.
12. Newman SP, et al. Deposition pattern in the respiratory tract of the neuraminidase inhibitor zanamivir – a gamma scintigraphic study. In: Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC. American Society for Microbiology 1997: 237.
13. Parvin JD, et al. Measurement of the mutation rate of animal viruses: Influenza A virus and polio virus. *J. Virol.* 1986; 59: 377–383.