

LIEČBA CHRÍPKY – SÚČASNÉ MOŽNOSTI V AMBULANTNEJ PRAXI

Ivan Schréter

Klinika pre infekčné choroby LF UPJŠ a FN L. Pasteura v Košiciach

Napriek výrazným pokrokom v oblasti vývoja antivirov liečba chrípky ostáva problémom. Prvé antivirové lieky na liečbu a prevenciu chrípky amantadín a rimantadín sú účinné len pri chrípke typu A a ich použitie je limitované aj vznikom rezistencie a nežiadúcimi účinkami. Novšie antivirové lieky účinné proti chrípke A aj B sú inhibítory neuraminidázy. Patrí sem zanamivir, ktorý sa aplikuje inhalačne, a oseltamivir určený na perorálne použitie. Vo väčšine prípadov pri nekomplikovanej chrípke ostáva liečba symptomatická (kľud na lôžku, dostatočná hydratácia a antipyretiká). Veľkú pozornosť je potrebné venovať najmä prejavom komplikácií chrípky. Pri primárnych komplikáciách je vždy vhodné poukázať pacienta čo najskôr do lôžkového zariadenia. Pri sekundárnych bakteriálnych komplikáciách podľa rizikovosti pacienta je potrebné ihneď indikovať antibiotiká ambulantne, alebo zabezpečiť hospitalizáciu.

Kľúčové slová: chrípka, klinické prejavy, diagnostika, symptomatická liečba, antivírusová liečba.

Charakteristika ochorenia

Chrípka je vysoko nákazlivé vírusové ochorenie s postihnutím dýchacích ciest a výraznými celkovými príznakmi. Skoro každý rok v zimných mesiacoch spôsobuje epidémie rôzneho rozsahu, zodpovedajúce za veľký počet práceneschopných osôb i za chýbanie mnohých žiakov v školách (1, 2). Hoci existujú v súčasnosti látky s dokázaným antivírusovým účinkom proti vírusu chrípky, ktoré je možné používať aj preventívne, očkovanie ostáva najvýznamnejším opatrením ako predísť ochoreniu, alebo aspoň jeho nepriaznivým následkom (2, 3). V prípade, že dôjde k ochoreniu, včasné rozpoznanie, že ide o chrípku, má význam najmä pre určenie optimálneho liečebného postupu v snahe predísť závažnému priebehu, ktorý býva hlavne u osôb z rizikových skupín pacientov (4).

Etiológia a epidemiológia

Chrípku vyvolávajú stredne veľké obalené RNA vírusy patriace do čeľade Orthomyxoviridae. Známe sú tri antigénne odlišné typy vírusu chrípky, ktoré sa výrazne líšia aj svojím významom v ľudskej patológii. Typickou vlastnosťou vírusov chrípky je ich variabilita, ktorá podmieňuje opakujúce sa epidémie po zmene antigénnych vlastností. Typy A a B majú 2 povrchové antigény, ktorými sú hemagglutínin (H) a neuraminidáza (N) (5).

Tieto typy menia svoje antigénne vlastnosti prostredníctvom zmien, označovaných ako „drift“ a „shift“. Drift je menej významná zmena predstavujúca genetickú mutáciu, zatiaľ čo „shift“, vyskytujúci sa len pri type A, nastáva zmiešaním genómov dvoch subtypov. Dochádza pri ňom ku genetickému zovyuusporiadaniu. Je to menej častá zmena, ktorá sa môže týkať buď len zmeny antigénu H alebo N, alebo sa týka oboch. Veľké epidémie a pandémie spôsobené vírusom chrípky A sú podmienené

„shiftom“, zatiaľ čo „drift“ súvisí len s menšími epidémiami. Vírus chrípky B býva príčinou len menších epidémií, postihujúcich hlavne deti. Na rozdiel od vírusov chrípky A a B, ktoré sú závažnými patogénmi, vírus chrípky C býva príčinou len sporadických infekcií horných dýchacích ciest (5).

Prameňom nákazy pri chrípke je človek, ale môžu ním byť aj niektoré zvieratá. Prenos sa uskutočňuje hlavne kvapôčkovou infekciou. Vírusy sa nachádzajú vo veľkom množstve v sekréte z nosohltanu. Miestom vstupu infekcie je sliznica dýchacích ciest. Inkubačný čas je 18 až 72 hodín.

Prejavy chrípky

Klinické prejavy chrípky (tabuľka 1) začínajú náhle po inkubačnej dobe 1 až 2 dní od nákazy. Často pacient vie uviesť aj hodinu odkedy sa cíti chorý. Na začiatku prevládajú celkové príznaky, hlavne horúčka, zimnica, bolesti hlavy, bolesti svalov končatín alebo chrbta, u detí často v lýtkach, nevoľnosť a nechutenstvo. Bolesti svalstva a bolesti hlavy väčšinou v klinickom obraze dominujú a ich intenzita je úmerná výške horúčky. Bývajú aj silné bolesti očných svalov, slzenie a pálenie očí. Obyčajne sú prítomné aj bolesti kĺbov, ale príznaky skutočnej artritídy nie sú prítomné. Celkové ťažkosti trvajú priemerne 3 dni, rovnako ako horúčka. Horúčka dosahuje vrchol väčšinou v priebehu 12 hodín od začiatku. Je väčšinou kontinuálna, ale môže byť aj intermitentná,

najmä pri užívaní antipyretik. Druhý a tretí deň postupne klesá o 0,5 až 1 °C. Trvanie horúčky kolíše v rozmedzí od 1 do 5 dní, len výnimočne trvá dlhšie (5).

Ťažkosti zo strany respiračného traktu hlavne suchý kašeľ, bolesti hrdla a výtok z nosa sú časté už na začiatku ochorenia. Pre chrípku je však typické práve to, že celkové príznaky výrazne nad nimi dominujú, na rozdiel od iných infekcií horných dýchacích ciest. Zachrípnutie a bolesti hrdla sa stávajú výraznejšími po ústupe celkových ťažkostí a pretrvávajú 3–4 dni po poklese teplôt. Kašeľ je spomedzi týchto ťažkostí najčastejší a najneprijemnejší a často spojený s bolesťami a pálením za hrudnou kosťou.

Pri objektívnom vyšetrení pacient vyzerá toxický, tvár je červená, koža teplá a vlhká, oči slzia, spojivky bývajú prekrvené. Z nosa často vyteká číry sekrét. Sliznice nosa a hrdla sú začervenalé, hyperemické. Často sú mierne zväčšené lymfatické uzliny na krku. Rekonvalescencia do úplného uzdravenia trvá 1 až 2 týždne. Kašeľ a malátnosť sú najčastejšími prejavmi, ktoré ešte v tomto období trvajú. V laboratórnom náleze je typická leukopénia, lymfocytóza a aneozinofília.

U mladých, zdravých ľudí môže infekcia vírusom chrípky prebehnúť s rôznou intenzitou klinických prejavov od asymptomatických infekcií, cez mierne ochorenie až po prípady s typickými prejavmi chrípky. Priebeh ochorenia býva závažný u starších osôb a u ľudí s chronickými ochoreniami. U starších môže byť prítomná len vysoká horúčka, malátnosť a zmätenosť bez typických prejavov zo strany dýchacích ciest. Ochorenia spôsobené vírusom chrípky B sú o niečo miernejšie ako pri infekciách vírusom chrípky A.

V priebehu chrípky sa môžu vyskytnúť viaceré komplikácie (tabuľka 2), ktoré sú spôsobené buď primárne vírusom chrípky, alebo

Tabuľka 1. Klinické príznaky chrípky

náhly začiatok	myalgie
kašeľ	bolesti hrdla
únavnosť	vykašľavanie spúta
horúčka	bolesti na hrudníku
zimnica	vracanie
bolesti hlavy	hnačky
nechutenstvo	bolesti brucha
nádcha	

sekundárnou infekciou, najčastejšie bakteriálnou (5).

Diagnostika

Laboratórna diagnostika chrípky počas akútneho ochorenia sa opiera o izoláciu vírusu alebo detekciu vírusového antigénu v sekréte z respiračného traktu. Výter, alebo výplach z nosohltanu by mal byť urobený v priebehu prvých 72 hodín ochorenia, pretože neskôr množstvo prítomného vírusu rýchlo klesá. Výsledok izolácie vírusu na tkanivových kultúrach môže byť k dispozícii v priebehu 2 až 6 dní. Rýchle testy, ktoré sú už komerčne dostupné, sú pomerne málo senzitivné a málo špecifické. Sérologickým vyšetrením protilátok je možné stanoviť diagnózu až v rekonvalescentnom období po vyšetrení dvoch vzoriek sér na základe 4-násobného vzostupu titra protilátok. V čase získania výsledku to už nemá praktický význam pre liečebný postup. V klinickej praxi sa vo väčšine prípadov diagnostikuje chrípka na základe klinických prejavov a epidemiologických súvislostí (6).

Terapia

Terapia chrípky u pacienta, ktorý nemá žiadne iné závažné ochorenie a nie sú prítomné žiadne známky infekcie dolných dýchacích ciest môže byť symptomatická, alebo ak je trvanie príznakov kratšie ako 48 hodín možno zvážiť i podávanie antivirov. U pacientov s príznakmi infekcie dolných dýchacích ciest alebo s iným závažným ochorením je potrebné zvážiť podanie aj antibiotík a prípadné odoslanie do nemocnice (7).

Symptomatická liečba chrípky

Potrebný je predovšetkým klud na lôžku a dostatočná hydratácia chorého. Pri horúčke podávame antipyretiká, u detí paracetamol. Prípravky s obsahom kyseliny acetylosalicylovej môžu u detí vyvolať Reyov syndróm, preto sú kontraindikované. Kašeľ, hlavne na začiatku

nie je vhodné tlmiť antitusikami, pretože znižujú odstraňovanie sekrétov v akútnom štádiu infekcie, kedy sú ciliárne funkcie ťažko poškodené. Rekonvalescencia pri nekomplikovanom priebehu trvá asi týždeň, u jednotlivcov s inými závažnejšími ochoreniami aj dlhšie.

Antibiotikami sa samotná primárna chrípková infekcia nelieči. Taktiež sa antibiotikami nelieči akútna tracheitída alebo tracheobronchitída, ktoré bývajú súčasťou klinického obrazu chrípkovej infekcie.

Chronická obštrukčná choroba pľúc často exacerbuje pri chrípke. Antibiotiká sa tu odporúčajú len ak je splnená aspoň jedna z troch podmienok:

1. zhoršenie kašľa a pocit dýchavice
2. zväčšenie objemu a viskozity spúta
3. zmena charakteru spúta na hnisavé.

Kauzálna liečba chrípky

Profylaxia aj terapia antivirov sa pri chrípkovej epidémii odporúča predovšetkým vysoko rizikovým pacientom (4). Pri rozhodovaní o antivirovej liečbe ako aj o potrebe hospitalizácie je preto potrebné zvažovať nielen intenzitu prítomných príznakov, dĺžku ich trvania, ale aj prítomnosť iných závažných ochorení. (7). Zo zdravotníckeho hľadiska a z hľadiska celospoločenského je možné zvážiť prínos prípadného profylaktického podávania antivirov okrem osôb s vysokým rizikom komplikácií aj ďalším skupinám osôb (tabuľka 3).

Staršie antivirová amantadin a rimantadin zo skupiny inhibítorov kanálového proteínu M2 boli síce k dispozícii už od roku 1966, ale ich užívanie bolo obmedzené. Obe virostatiká sa môžu aplikovať tak profylakticky, ako aj

terapeuticky (5, 6). Inhibujú transfer protónov sprostredkovaný proteínom M2 a tak blokujú otvorenie obalu vírusu. Účinné sú len pri chrípke typu A.

Nové antivirová zanamivir a oseltamivir patria do skupiny inhibítorov neuraminidázy (8). Neuraminidáza (N) je jedným zo základných povrchových glykoproteínov vírusu chrípky typu A a B. Umožňuje vírusu chrípky preniknúť do vnímavej epiteliálnej bunky dýchacích ciest. Neuraminidáza sa uplatňuje tiež v procese postupu vírusu hlienom dýchacích ciest, tým sa tento proces uľahčuje. Inhibitory neuraminidázy zabráňujú tvorbe neuraminidázy všetkých typov (N1 – N9), a tým znemožňujú novovznikajúcim vírusom preniknúť do vnímavých epiteliálnych buniek dýchacieho traktu. Týmto spôsobom sa postupne replikácia ďalších vírusov zastavuje.

Jednou z výhod inhibítorov neuraminidázy je, že sú účinné nielen proti vírusu chrípky typu A, ale i proti vírusu chrípky B, pričom klinicky sa jednotlivé typy chrípky od seba nedajú odlišiť. V klinických skúškach bolo dokázané, že obe virostatiká v terapeutickom použití v porovnaní s placebom skracujú febrilnú fázu infekcie a miernia intenzitu príznakov (9, 10).

Dostupnosť antivirov na liečbu chrípky v SR je v súčasnosti veľmi obmedzená. Registrovaný je len zanamivir, nie je však kategorizovaný. V prípade hrozby pandémie bude preto z celospoločenského hľadiska potrebné aktuálne zabezpečiť dostatočné množstvo týchto prípravkov, ktoré by mali byť podané najmä imunodeficientným osobám. Osoby vo zvýšenom riziku nákazy a ktoré majú osobitný význam pre chod spoločnosti (tabuľka 3) by mali byť chránené očkovaním.

Tabuľka 3. Skupiny osôb so zvýšeným rizikom a významom vo vzťahu ku chrípke

1. Skupina – osoby s vysokým rizikom komplikácií a úmrtí pri chrípke

- Osoby staršie ako 65 rokov.
- Pacienti liečební pre dlhodobu chorobu bez ohľadu na vek.
- Obyvatelia domovov dôchodcov.
- Dospelí a deti s chronickým kardiovaskulárnym alebo respiračným ochorením.
- Dospelí a deti, ktoré sú v lekárskej starostlivosti pre metabolické alebo renálne ochorenie, pre hemoglobínopatie alebo imunodeficitné stavy.
- Deti a adolescenti vo veku 6 mesiacov až 18 rokov s dlhodobou liečbou kyselinou acetylosalicylovou pre možnosť vzniku Reyovho syndrómu.

2. Skupina – osoby, ktoré môžu prameňom nákazy pre rizikové skupiny populácie

- Zdravotnícki pracovníci ambulatných zariadení a verejných lekární s frekvenciou viac ako 30 osôb za deň, vrátane praktických lekárov. Zdravotnícki pracovníci veľkých nemocníc, liečební pre dlhodobu chorobu a domovov dôchodcov.
- Lekári, farmaceuti, sestry a ďalší zdravotnícki pracovníci, ktorí neboli očkovaní.
- Ostatní zamestnanci liečební dlhodobu chorobu a domovov dôchodcov.
- Pracovníci zaoberajúci sa ošetrovateľskou službou (home-care)
- Členovia rodín osôb s vysokým rizikom rozvoja chrípkových komplikácií.

3. Skupina – osoby, ktoré majú osobitné miesto pri chode spoločnosti a niektoré ďalšie skupiny kde by zo spoločenského hľadiska profylaxia mala osobitný význam

- Osoby zamestnané v službách vysokej dôležitosti (súdy, ministerstvá, energetika, doprava, školstvo, polícia, armáda).
- Adolescenti v internátnych školách, študenti bývajúcí na internátoch.

Tabuľka 2. Komplikácie pri chrípke

A) Respiračné:

- primárna chrípková pneumónia
- sekundárna bakteriálna pneumónia
- akútna stenotizujúca laryngotracheobronchitída
- exacerbácia chronickej bronchitídy
- sinusitída, otitída

B) Reyov syndróm (najčastejšie pri chrípke B)

C) Myozitída a myoglobínúria

D) Polyradikuloneuritída

E) Myokarditída a perikarditída

F) Neurologické komplikácie:

- encefalitída
- myelitída
- febrilné krče

Liečba komplikácií spôsobených primárne vírusom chrípky

Medzi komplikácie spôsobené primárne vírusom chrípky patrí primárna chrípková pneumónia, polyradikuloneuritída, encefalitída, myelitída, paréza periférnych nervov, myokarditída a perikarditída. Tieto komplikácie sú zriedkavé, ale už pri podozrení na niektorú z nich je potrebné chorého hospitalizovať.

Liečba sekundárnych komplikácií spôsobených bakteriálnou superinfekciou

Chrípka komplikovaná sekundárnou bakteriálnou infekciou sa lieči empiricky antibiotikami v súlade so štandardnými postupmi pre liečbu bakteriálnych infekcií respiračného traktu. Pre ďalší postup je smerodajný aktuálny mikrobiologický nález spolu s klinickým nálezom u pacienta. Pri podozrení na sekundárnu bakteriálnu infekciu sa nesmie váhať so začatím antibiotickej liečby, pretože prognóza ochorenia významne závisí od včasnosti jej začatia.

Prehľad antivirových liečiv používaných v liečbe chrípky

Inhibítory kanálového proteínu M2

Amantadín je antivirokom zo skupiny cyklických amínov, ktoré pôsobi len na vírus chrípky A (6). Inhibuje transfer protónov sprostredkovaný proteínom M2, a tak znemožňuje proces otvárania obalu vírusu. Amantadín sa používa aj ako antiparkinsonikum, keďže blokuje dopamínové receptory. Indikovaný je na profylaxiu a liečbu chrípky A. Podáva sa perorálne 2 × 100 mg počas 10 dní po kontakte (u rizikových pacientov počas epidémie). Medzi nežiaduce účinky patrí nepokoj, nespavosť, závraty, exantém, nechutenstvo, nauzea, zápcha, suchosť. Kontraindikáciou je precitlivosť na amantadín, ťažšia porucha pečene, srdcová nedostatočnosť, epilepsia, vredová choroba a závažnejšie psychózy.

Rimantadín je derivát amantadínu s rovnakou účinnosťou v prevencii a liečbe chrípky A (11, 12). Je však oveľa lepšie tolerovaný, výskyt vedľajších účinkov sa významne nelíši od placebo. Dávkovanie je rovnaké ako pri amantadíne. Nevýhodou je rýchlejší vývoj rezistencie (13, 14).

Inhibítory neuraminidázy

Zanamivir je prvým špecifickým antivírusovým prípravkom na liečbu chrípky A a B.

Jeho účinok je podmienený blokovaním neuraminidázy, čím znemožňuje vstup vírusov do buniek. Indikovaný je na liečbu chrípky A aj B a na prevenciu po kontakte s chorým (9, 15, 16). Liečba sa odporúča len pre dospelých a deti od 7 rokov. Aplikuje sa do dýchacích ciest pomocou aplikátora 2 × denne v dávke 10 mg po dobu 5 dní. Na postexpozíčnú profylaxiu sa odporúča 5 mg denne počas 10 dní. Je dobre tolerovaný a nemá vážnejšie vedľajšie účinky. Po jeho podaní však môže dôjsť ku bronchospazmu.

Osetamivir je inhibitor neuraminidázy určený pre perorálnu aplikáciu. Mechanizmus jeho účinku je rovnaký. Blokovaním neuraminidázy znemožňuje vstup vírusu do buniek. Indikáciou je liečba a prevencia chrípky A aj B (10, 17, 18, 19, 20). Odporúča sa dospelým a deťom od 13 rokov. Podáva sa perorálne v dávke 2 × 75 mg denne 5 dní (začať sa má s liečbou najneskôr do 48 hodín po začiatku prvých prejavov). Vedľajšie účinky sú najčastejšie zo strany gastrointestinálneho traktu (nauzea, vracanie). Ich výskyt je nižší ak sa liek užíja spolu s jedlom.

Záver

Okrem symptomatickej liečby pri chrípke sú už dávnejšie použiteľné antivirové amantadín a rimantadín účinné však len proti vírusu chrípky A. Ich širšie použitie je limitované najmä vznikom rezistencie a nežiaducimi účinkami. Novšie antivirové účinné proti chrípke A aj B sú inhibítory neuraminidázy. Patrí sem zanamivir, ktorý sa aplikuje inhalačne a osetamivir určený na perorálne použitie. Ich použitie má tiež viaceré limitácie, ale možno predpokladať, že v budúcnosti nájdu svoje miesto v liečbe chrípky A a B aj u nás. Veľkú pozornosť v ambulantnej praxi je potrebné venovať najmä prejavom komplikácií chrípky či už primárnych, alebo sekundárnych. Pri primárnych komplikáciách je vždy vhodné poukázať pacienta čo najskôr do lôžkového zariadenia, pri sekundárnych bakteriálnych komplikáciách po zvážení rizikovosti pacienta indikovať antibiotiká ambulantne, alebo takisto zabezpečiť hospitalizáciu.

Literatúra

- Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerging Infectious Diseases*, 1999; 5: 659–671.
- Cifu A, Levinson W. Influenza. *JAMA*, 2000; 28: 2847–2849.
- WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics. WHO 2004: 51 s.
- Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA*, 2000; 283: 499–505.
- Treanor JJ, Hall CB. Influenza and Infections of the Trachea, Bronchi, and Bronchioles. In: Reese RE and Betts RF, eds. *A Practical Approach to Infectious Diseases* (4th ed.). Boston, Little, Brown, 1996: 240–246.
- Influenza. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 382–391.
- MZ SR. Odborné usmernenie o liečbe chrípky a jej komplikácií. Bratislava, 2004 (v tlači).
- Gubareva LV, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet*, 2000; 355: 827–835.
- Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *New England Journal of Medicine*, 1997; 337: 874–880.
- Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. *JAMA*, 2000; 283: 1016–1024.
- Hall CB, Dolin R, Gala CL, et al. Children with influenza A infection: treatment with rimantadine. *Pediatrics*, 1987; 80: 275–282.
- Ziegler T, Hemphill ML, Ziegler ML, et al. Low incidence of rimantadine resistance in field isolates of influenza A viruses. *Journal of Infectious Diseases*, 1999; 180: 935–939.
- Englund JA, Champlin RE, Wyde PR, et al. Common emergence of amantadine and rimantadine resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. *Clinical Infectious Diseases*, 1998; 26: 1418–1424.
- Iwahashi J, Tsuji K, Ishibashi T, et al. Isolation of amantadine-resistant influenza A viruses (H3N2) from patients following administration of amantadine in Japan. *Journal of Clinical Microbiology*, 2001; 39: 1652–1653.
- Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *New England Journal of Medicine*, 2000; 343: 1282–1289.
- Kaiser L, Keene ON, Hammond J, et al. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Archives of Internal Medicine*, 2000; 160: 3234–3240.
- Bowles S, Lee W, Simor AE, et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999–2000. *Journal of American Geriatrics Society*, 2002; 50: 608–616.
- Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Archives of Internal Medicine*, 2003; 163: 1667–1672.
- Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts. *JAMA*, 2001; 285: 748–754.
- Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger K, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2001; 20: 127–133.