

# Współczesne problemy w leczeniu chorych zakażonych wirusem grypy

## Contemporary problems in treatment of patients with influenza virus infection

### STRESZCZENIE

Wirus świńskiej grypy A/H1N1 spowodował mobilizację służb medycznych na całym świecie. Obecnie wiadomo, że głównym orężem w tej walce może być szczepionka. W sytuacji gdy rekomendowane leczenie przy zastosowaniu inhibitorów neuraminidazy nie daje pełnej kontroli zakażenia wirusem A/H1N1, konieczne jest wdrożenie szybkich i precyzyjnych procedur diagnostycznych, aby ocalić i ochronić chorych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr 2, 91–96

słowa kluczowe: wirus świńskiej grypy

### ABSTRACT

Swine-origene H1N1 influenza virus (S-OIV) caused a great mobilization of health medical service over the world. Now it is well known that a vaccine against novel virus is expected as a key point in that battle. In the situation when recommended treatment with neuraminidase inhibitors is not sufficient to control influenza A/H1N1 viral infection the quick and precisely diagnostic procedures should be applied to save and protect our patients.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, vol. 4, no 2, 91–96

key words: swine-origin influenza virus

### WSTĘP

W Europie około 20% dzieci i 5% dorosłych choruje na grypę sezonową, co jest przyczyną licznych hospitalizacji i zgonów [1]. 12 kwietnia 2009 roku raportowano z Meksyku do Światowej Organizacji Zdrowia

o epidemicznym zachorowaniu w miejscowości La Gloria w rejonie Veracruz, a w kolejnych tygodniach informowano o progresywnym rozwoju sytuacji i zwiększającej się liczbie ciężkich zapaleń płuc w rejonie me-

### Tadeusz Plusa

Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Pneumonologii i Alergologii CSK MON  
Wojskowego Instytutu Medycznego  
w Warszawie

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Tadeusz Plusa  
Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Pneumonologii i Alergologii CSK MON  
Wojskowego Instytutu Medycznego  
ul. Szaserów 128,  
04-141 Warszawa



**Gotowość układu immunologicznego do wiązania krążącego we krwi wirusa przez wytworzone przeciwciała warunkuje przebieg zakażenia**

tropolii Mexico i San Luis Potosi. Przesłany do badań materiał ujawnił, że za powyższą sytuację odpowiedzialny był wirus grypy A/H1N1 [2]. Od marca do maja 2009 roku służby nadzoru epidemicznego zidentyfikowały łącznie 41 998 osób z objawami ostrej niewydolności oddechowej. Zbadano 25 127 (59,9% obserwowanych) próbek materiału biologicznego, wykrywając w 5337 (21,2%) techniką rRT-PCR (*real-time reverse transcription-polymerase chain reaction*) obecność antygenów nowego wirusa [3]. Do 29 maja 2009 roku zmarło 97 chorych z tej grupy (według *Centers for Disease Control and Prevention* [CDC]). W Polsce pierwszy przypadek zakażenia potwierdzono 6 maja 2009 roku u osoby dorosłej, która powróciła ze Stanów Zjednoczonych [4]. Ogłoszenie pandemii wywołanej wirusem grypy typu A/H1N1v spowodowane było: zdolnością zakażenia ludzi przez wirus A/H1N1, możliwością wywołania choroby u ludzi przez wirus i łatwością przenoszenia go z człowieka na człowieka [4].

#### **OBRAZ KLINICZNY ZAKAŻENIA WIRUSEM GRYPY A/H1N1**

Na podstawie przeprowadzonej analizy badań przeprowadzonych w rejonie San Diego u 96 258 osób wojskowego personelu ujawniono 761 chorych z objawami grypy, a u 97 potwierdzono zakażenie wirusem grypy A/H1N1. U większości stwierdzano kaszel (96%), bóle mięśniowo-stawowe (57%) i ból gardła (51%), a sam przebieg choroby nie był wyjątkowo ciężki. Należy podkreślić, że większość badanych była poddawana systematycznie szczepieniom profilaktycznym przeciwko grypie sezonowej [5]. Z drugiej jednak strony, własne spostrzeżenia i dostępne opublikowane opisy ciężkich przypadków grypy A/H1N1 wskazują na istniejące zagrożenie dla zdrowia i życia. W jednym z ostatnich doniesień przedstawiono przypadek 52-letniego chorego z kaszlem, dreszczami, podwyższoną ciepłotą ciała po-

nad 38°C oraz z obrazem obustronnego zapalenia płuc uwidocznionym w badaniu radiologicznym klatki piersiowej. Ze względu na ciężki stan ogólny chory został przyjęty do ośrodka intensywnej terapii, gdzie wdrożono leczenie piperacyliną, sulbaktamem i lewofloksacyną, a także lekiem przeciwgrzybiczym (vorikonazol) i inhibitorem neuraminidazy (oseltamiwir). Początkowo nieinwazyjna wentylacja, a następnie intubacja i respirator objętościowy wraz z podawaniem amin biogennych nie doprowadziły do poprawy stanu chorego. Dopiero zastosowanie zewnętrznego oksygenu (ECMO, *extracorporeal membran oxygenation*) w innej klinice umożliwiło w 10. dniu zakażenia uzyskanie pełnej remisji [6].

Własne obserwacje potwierdzają fakt, że ciężki przebieg zakażenia najczęściej miał miejsce u chorych w innych obciążających chorobami, na przykład białaczką, chłoniakiem lub innym wcześniejszym zakażeniem. W każdym z tych przypadków konieczne było wdrożenie intensywnej monitorowanej terapii.

#### **ODPOWIEDŹ NA ZAKAŻENIE**

Gotowość układu immunologicznego do wiązania krążącego we krwi wirusa przez wytworzone przeciwciała warunkuje przebieg zakażenia. W prowadzonych badaniach realizowanych w *La Jolla Institute for Allergy and Immunology* w Kalifornii w ramach *Immune Epitope Database* wykazano, że tylko 31% epitopów wirusa A szczepu H1N1 było obecnych na limfocytach B, w tym 17% w stosunku do hemaglutyniny i neuraminidazy. Równocześnie stwierdzono, że 69% epitopów wirusa było obecnych na limfocytach CD8(+), co wskazuje, że mają one zachowaną pamięć o antygenach tego patogenu [7]. Wynika z tego, że znaczny odsetek limfocytów T mających epitopy S-OIV (*swine origin influenza virus*) miał już kontakt z wirusem i jest przygotowany do odpowiedzi w stosunku do wirusa świńskiej

grypy, tak jak do wirusa grypy sezonowej. Aby uzyskać pełną odpowiedź układu immunologicznego, konieczne jest opracowanie nowej szczepionki zawierającej odpowiednie epitopy S-OIV.

## **ZNACZENIE SZCZEPIEŃ PROFILAKTYCZNYCH**

Podstawowym postępowaniem profilaktycznym w zachorowaniu na grypę są szczepienia. Jednakże publikowane dane jednoznacznie podkreślają, że są one realizowane w zbyt małym odsetku [1, 8]. W badaniu *Vaccine European New Integrated Collaboration Effort* (VENICE) ujawniono, że w Europie w sezonie 2006–2007 w populacji osób powyżej 65. roku życia szczepieniom poddało się od 2% do 80%; najwięcej w Holandii i Wielkiej Brytanii [8]. W Polsce natomiast szczepieniom poddaje się mniej niż 10% starszej

populacji, a wśród obciążonych przewlekłymi chorobami — 11,1%. Równie niski odsetek (6,4%) szczepień odnotowano wśród personelu służby zdrowia w Polsce [9].

Dostępność szczepionek przeciwko sezonowej grypie jest powszechna (tab. 1). Decyzja o wprowadzeniu szczepionki przeciwko wirusowi A/H1N1 jest w trakcie negocjacji. Równocześnie stwierdzono, że szczepionka przeciwko grypie sezonowej 2009 tylko częściowo zabezpieczała przed zakażeniem wirusem świńskiej grypy A/H1N1 [3].

Szczepionki przeciwko świńskiej grypie (pandemicznej) indukują stabilną odpowiedź immunologiczną (tab. 2).

Firma Sanofi Pasteur rozpoczęła badania kliniczne w Europie 18 sierpnia 2009 roku, aby ocenić immunogenność i bezpieczeństwo monowalentnych szczepionek przeciw grypie A/H1N1. Dwa wieloośrodkowe, randomizo-

**Tabela 1**

### **Dostępne w Polsce szczepionki przeciwko grypie sezonowej**

#### **Szczepionki otrzymywane w hodowli na zarodkach kurzych**

Inaktywowane z rozszczepionym wirionem (typu <i>split</i> )	Vaxigrip (Sanofi Pasteur) Fluarix (GlaxoSmithKline) Begrivac (Novartis Vaccines and Diagnostics) ID Flu (śródkórna) (Sanofi Pasteur)
Podjednostkowe z izolowanymi antygenami powierzchniowymi (hemaglutynina, neuraminidaza) (typu <i>subunit</i> )	Influvac (Solvay Pharmaceuticals) Arippal (Novartis Vaccines and Diagnostics)
Wirosomalne	Inflexal V (Berna Biotech)

#### **Szczepionki otrzymywane w hodowli tkankowej**

Inaktywowane podjednostkowe zawierające antygeny powierzchniowe	Optaflu (Novartis Vaccines and Diagnostics)
---	---

**Tabela 2**

### **Dostępne szczepionki przeciwko grypie świńskiej (pandemicznej) A/H1N1**

<b>Szczepionka</b>	<b>Charakterystyka</b>
Panenza (Sanofi Pasteur)	Bez dodatku adiuwantu, zawiera 15 µg hemaglutyniny (HA) wariantu wirusa grypy typu A/California/07/2009 (H1N1)
Humenza (Sanofi Pasteur)	Zawiera 3,8 µg hemaglutyniny (HA) wariantu wirusa grypy A/California/07/2009 (H1N1) i adiuwant AF03
FluBlok	Trójwartościowa szczepionka rekombinowana (w trakcie ocen klinicznych)
Tetravaccine (Microgen)	Czterowartościowa z antygenami dla serotypów — H3N2, H1N1, B i H5

**Inhibitory neuraminidazy  
są uznawane za  
podstawowe leki  
w leczeniu i prewencji  
zakażenia wirusem  
grypy A i B**

**Tabela 3**

**Dostępne w Polsce preparaty inhibitorów neuraminidazy**

Preparat	Postać i dawkowanie
Zanamiwir (Relenza, GlaxoSmithKline)	Wziewnie (torebki 5 mg + diskhaler) 2 razy dziennie przez 5, 10 dni lub dłużej. Rozpocząć na 2 dni przed wystąpieniem objawów
Oseltamiwir (Tamiflu, Roche)	Doustnie (kapsułki 75 mg) 2 razy dziennie po 1 kapsułce Należy kontrolować stężenie kreatyniny i enzymów wątrobowych

wane, kontrolowane badania są prowadzone w Finlandii, z udziałem 300 dzieci w wieku 3–17 lat, i we Francji, z udziałem 450 dorosłych podzielonych na dwie grupy wiekowe: 18–59 lat (300 ochotników) oraz 60 lat i więcej (150 ochotników). Oba badania są obecnie kontynuowane w celu dokonania oceny immunogenności i bezpieczeństwa po drugiej dawce tych szczepionek.

FluBlok jest rekombinowaną trójwartościową hemaglutyninową szczepionką wyprodukowaną na hodowlach komórek in-sektów z zastosowaniem systemu bakulowirusa. Charakteryzuje się ona wysoką immunogennością, długotrwałą odpowiedzią immunologiczną i krzyżową ochroną w stosunku do dryftu wirusa grypy. Nadal znajduje się w trakcie ocen klinicznych [10].

W trakcie badań jest także szczepionka rosyjska Tetravaccine, zawierająca antygeny wirusa grypy serotypów H3N2, H1N1, B i H5. Według podanych informacji jej duża skuteczność może ją kwalifikować jako szczepionkę pandemiczną [11].

**SKUTECZNOŚĆ INHIBITORÓW  
NEURAMINIDAZY**

Inhibitory neuraminidazy (NAIs, *neuraminidase inhibitors*) — oseltamiwir (podawany doustnie) i zanamiwir (podawany wziewnie) — są uznawane za podstawowe leki w leczeniu i prewencji zakażenia wirusem grypy A i B [1, 6, 12]. Według niektórych opracowań także amantadyna może być uznana za skuteczną w leczeniu tego zakażenia [6, 13]. Zalecane dawkowanie w działaniach pre-

wencyjnych powinno uwzględniać oseltamiwir 75 mg/dobę podawany przez 10 dni, ale należy zawsze uwzględniać możliwość rozwoju oporności na lek i brak oczekiwanego efektu. Nie zaleca się podawania leku kobietom w ciąży oraz dzieciom [14, 15]. Zanamiwir powinien być stosowany wziewnie na 2–3 dni przed wystąpieniem objawów choroby (tab. 3) [15].

Ocena skuteczności leków była przedmiotem wielu badań w czasie sezonowych zachorowań oraz w leczeniu chorych zakażonych ptasią i świńską grypą. W 20 randomizowanych badaniach przeprowadzonych u 2500 zdrowych osób wykazano, że podawana profilaktycznie amantadyna redukowała występowanie objawów grypopodobnych — u 7% obserwowanych rozwinęły się objawy chorobowe (33,1% zachorowań w normalnej populacji), a wśród przyjmujących zanamiwir i oseltamiwir chorowało 0,4–2,5% potwierdzonych serologicznie (4,4–14,9% w normalnej populacji) [14]. Postępowanie profilaktyczne u 38 chorych zagrożonych ptasią grypą przeprowadzone w Holandii w 2003 roku w stosunku do wirusa A/H7N7 wykazało, że tylko u 3% rozwinęły się objawy choroby, w stosunku do 10% z grupy 52 chorych narażonych na ekspozycję wirusa, którzy odmówili leczenia [14]. Dane otrzymane z Tajlandii, Wietnamu, Chin i Hongkongu wskazywały jednak, że przy zagrożeniu wirusem A/H5N1 profilaktyczne podawanie oseltamiwiru nie przyniosło oczekiwanego efektu ochronnego z powodu szybko narastającej oporności na lek [16].

Na podstawie ocen skuteczności tej grupy leków prowadzonych przez *Virus Surveillance and Diagnosis Branch, Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta*, stwierdzono, że oporność wirusów A/H1N1 na oseltamiwir szybko narastała w sezonach 2007–2008 i 2008–2009. Przy wykorzystaniu techniki chemiluminescencyjnej 20–90% badanych wirusów wykazywało 100–3000 razy większą oporność w stosunku do porównywanych wirusów grypy sezonowej [17].

### **MECHANIZM OPORNOŚCI NA INHIBITORY NEURAMINIDAZY**

Wyniki pyrosekwencyjnej analizy potwierdziły obecność mutacji H274Y w genie neuraminidazy w wirusach, które ujawniały oporność na oseltamiwir. Pełna sekwencyjna analiza podszczepów opornych i wrażliwych szczepów wirusa grypy A/H1N1 wykazała, że 7,3% miało mutacje w reszcie D151, podczas gdy 1,2% w reszcie Q136, a 0,3% w obu resztach [17]. Wykazano, że wirusy z bardzo nasiloną opornością na oseltamiwir, peramiwir i zanamiwir ujawniały mutację H274Y jako dodatkową wobec obecnych reszt D151 i Q136, które przenoszą oporność na NAIs. Mutacje w D151 bez obecności H274Y nie podnosiły oporności na badane leki, chociaż sama reszta Q136 redukowała 36-krotnie wrażliwość na zanamiwir, 80-krotnie na peramiwir i 114-krotnie na nowy preparat A-315675, ale nie na oseltamiwir [17]. Przytoczone wyniki wskazują, że wirus A/H1N1 poza naturalnym środowiskiem gospodarza ulega wariantowym mutacjom w zakresie neuraminidazy, co znacznie zmienia jego wrażliwość na stosowane i zalecane powszechnie NAIs. Potwierdzono to także w wielośrodkowych badaniach przeprowadzonych w Japonii, w których ujawniono, że skuteczność oseltamiwiru uległa znacznemu zmniejszeniu w stosunku do zanamiwiru u chorych zakażonych wirusem A/H1N1

w czasie sezonu 2008–2009, co wiązano bezpośrednio z obecnością mutacji H274Y [18].

### **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE INHIBITORÓW NEURAMINIDAZY**

Wykazano, że stosowane i zalecane NAIs mogą być odpowiedzialne za poważne działania niepożądane. Amantadyna zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji neuropsychologicznych, atropinowych i dopaminergicznych, aktywnie wchodząc w interakcje z lekami o podobnym działaniu [14]. Zanamiwir z kolei może wywoływać ciężkie stany bronchospastyczne, zwłaszcza u osób z nadreaktywnością oskrzeli, a oseltamiwir sprzyja ujawnianiu zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz reakcji skórno-alergicznym [14].

### **POSZUKIWANIE NOWYCH LEKÓW**

W badaniach przedklinicznych znajduje się nowy preparat Fludase, który jest sialidazowym połączeniem białka DAS 181, wykazującego działanie przeciwko wirusom zarówno grypy sezonowej, jak i pandemicznej, w tym w przypadkach oporności na oseltamiwir wynikającej z obecności mutacji H274Y [19].

### **ANTYBIOTYKOTERAPIA**

W sytuacjach pełnego zagrożenia życia w zakażeniach wirusem A/H1N1 zaleca się stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania (piperacylina, sulbaktam, lewofloksacyna, verikonazol), katecholamin (dopamina, noradrenalina), glikokortykosteroidów oraz mechanicznego wspomaganie wentylacji. Istotnym wsparciem w ciężkim zespole niewydolności oddechowej jest stosowanie zewnętrznych membranooksygenatorów (ECMO, *extracorporeal membranooxygenation*), które znamienne zwiększają szansę chorych na powrót do zdrowia [16].

### **PODSUMOWANIE**

Napływające dane o szerzącym się zakażeniu wywołanym przez wirusa świńskiej grypy A/H1N1 w ostatnich miesiącach podsyca-



**W sytuacjach pełnego zagrożenia życia w zakażeniach wirusem A/H1N1 zaleca się stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania katecholamin, glikokortykosteroidów oraz mechanicznego wspomaganie wentylacji**

ły atmosferę niepewności i zagrożenia. Informacje o chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego zapalenia płuc budziły respekt przed możliwymi następstwami. Jednak u podstaw większości ciężkich stanów leżały przewlekłe patologie zmieniają-

ce stopień odporności chorych. Rozwaga w podejmowaniu decyzji o stosowaniu szczepionek oraz rozwinięcie systemu szybkiej i wiarygodnej diagnostyki stają się jedyną szansą, aby powstałe zagrożenie mogło być w pełni kontrolowane.

## PIŚMIENNICTWO

- Nicholson K.G., Wood J.M., Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362: 1733–1745.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: novel influenza A/H1N1 virus infection — Mexico, March–May, 2009. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2009; 58 (21): 585–589.
- Centers for Disease Control and Prevention. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A/H1N1 virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2009; 58 (21): 521–524.
- Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Zdrowia Publicznego i Promocji Zdrowia. Treści merytoryczne i metodyczne dotyczące profilaktyki grypy sezonowej i nowej grypy A/H1N1. Warszawa 2009.
- Crum-Cianfone N.F., Blair P.J., Faix D. i wsp. Clinical and epidemiologic characteristics patients an outbreak of novel H1N1 (swine origin) influenza A virus among United States military beneficiaries. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 13.
- Weber S.A., Ostermann A., Pohl C. Fulminant, life-threatening influenza A/H1N1 virus infection. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2009; 134 (48): 2447–2450.
- Grennbaum J.A., Kotturi M.F., Kim Y. i wsp. Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 16.
- Mereckiene J., Cotter S., Nicoll A. i wsp. VENICE Project Gatekeepers Group. National seasonal influenza vaccination survey in Europe, 2008, Euro Surveill. 2008; 13 (43): 19017.
- Blank P.R., Schwenkglenks M., Szucs T.D. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. *J. Infect.* 2009; 58: 446–458.
- Cox M.M., Hollister J.R. FluBlok, a next generation influenza vaccine manufactured in insect cells. *Biologicals* 2009; 37 (3): 182–189.
- Onishchenko G.G., Zverev V.V., Katlinskii A.V. i wsp. Tetravaccine — new fundamental approach to prevention of influenza pandemic. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2007; (4): 15–19.
- Fleming D.M., Elliot A.J. The impact of influenza on the health, and health care utilization of elderly people. *Vaccine* 2005; 23 (supl. 1): S1–9.
- Uhnou I., Linde A., Pauksens K. i wsp. Treatment and prevention of influenza: Swedish recommendations. *Scand. J. Infect. Dis.* 2003; 35: 3–11.
- Antiviral drugs in influenza: an adjunct to vaccination in some situations. *Prescrire Int.* 2006; 15 (81): 21–30.
- Wutzler P., Kossow K.D., Lode H., Ruf B.R., Scholz H., Vogel G.E. Antiviral treatment and prophylaxis of influenza in primary care: German recommendations. *J. Clin. Virol.* 2004; 31 (2): 84–91.
- Wong S.S., Yuen K.Y. Avian influenza virus infections in humans. *Chest* 2006; 129 (1): 156–168.
- Okomo-Adhiambo M., Nguyen H.T., Sleeman K. i wsp. Host cell selection of influenza neuraminidase variants: implications for drug resistance monitoring in A/H1N1 viruses. *Antiviral Res.* 2009; 13.
- Kawai N., Ikematsu H., Hiritsu N. i wsp. Clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir for treatment of influenza A virus subtype H1N1 with the H274Y mutation: A Japanese, multicenter study of the 2007–2008 and 2008–2009 influenza seasons. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 13.
- Triana-Baltzer G.B., Gubareva L.V., Nicholls J.M. i wsp. Novel pandemic influenza A(H1N1) viruses are potently inhibited by DAS181, a sialidase fusion protein. *PLoS One.* 2009; 4 (11): e7788.