

Grožnja ptičje gripe

The Threat of Avian Influenza

Boštjan Debeljak

Povzetek: Virusi influence-A s svojo sposobnostjo genskih mutacij, izraženih predvsem na površinskih glikoproteinih hemaglutininu in nevraminidazi predstavljajo stalno grožnjo ljudem. Virus H5N1 je sicer povzročitelj zoonoze in zaenkrat le izjemoma preide na človeka. Vendar pa je v takih primerih smrtnost za posledicami respiratornih simptomov gripe izredno visoka. Preventivni ukrepi, uporaba zdravil, ki delujejo na viruse influence-A in razvoj učinkovitega cepiva naj bi zavrla pretečo nevarnost.

Ključne besede: aviarna, influenza, amantadin, rimantadin, zaviralci nevraminidaze, zanamivir, oseltamivir

Abstract: Due to their high potential for genetic mutation, mainly expressed in the surface glycoproteins hemagglutinin and neuraminidase, influenza A viruses pose a constant threat to people. The H5N1 virus normally causes zoonoses and has, as yet, only exceptionally spread to people. However, in people the infection is associated with extremely high mortality due to the respiratory symptoms of influenza. Steps we can take to control this threatening danger include preventive measures, medicines effective against influenza A viruses, and the development of an effective vaccine.

Key words: avian, influenza, amantadine, rimantadine, neuraminidase inhibitors, zanamivir, oseltamivir

1. Uvod-ptičja gripa

Aviarna influenza, bolj znana pod imenom »ptičja gripa«, je nalezljiva živalska bolezen, zoonoza, ki jo povzročajo podvrste virusa influence A. Običajno prizadene ptice, redkeje prašiče. Virusi aviarne influence so visoko species-specifični, a v zelo redkih primerih lahko preidejo z živali na človeka in ga okužijo.

Pri perutnini, najpogosteje kokoših in vodnih pticah, povzročata okužbo z aviarno influenco dve obliki virusa – šibko virulentna in močno virulentna. Okužba s »šibko patogeno obliko« se običajno odraža v blagih znakih (razmršenost perja, padec nesnosti) in pogosto mine neopažena. Znaki pri močno patogeni obliki okužbe pa so dramatični. Zelo hitro se širi v jati, prizadene več notranjih organov ptic, njena smrtnost pa je izredno visoka, saj se pogosto že v 48 urah približa 100 % (1,2).

Zaradi visoke smrtnosti ob sicer izredno redkih primerih prenosa podvrste virusa influence A (H5N1) s ptic na ljudi vodilni zdravstveni znanstveniki in strokovnjaki v svetu opozarjajo na nevarnost preteče pandemije in priporočajo izvajanje vrste ukrepov za njeno preprečitev.

1.1. Virus influence

Virus gripe spada v družino ortomiksovirusov, ima enojno vijačnico RNK in ovojnico.

Njegova RNK je sestavljena iz osmih segmentov in ravno to segmentiranje genoma mu omogoča pogosto in hitro genetsko spreminjanje (variabilnost), kar pomeni mutiranje virusa.

Segmenti RNK kodirajo deset virusnih beljakovin: hemaglutinin (HA), nevraminidazo (NA), nukleoprotein (NP), beljakovini matriksa (M1) in (M2), polimerazne beljakovine (PB1), (PB2) in (PA) ter nestrukturne beljakovine (NS) in (NS) (3).

Virusi so okroglaste oblike, premera 80 do 120 nm, včasih tudi palčasti ali združeni v skupke z različno razporeditvijo beljakovin in glikoproteinov v ovojnici. S površine ovojnice štrlijo v okolico kot bodice (peplomeri) glikoproteini nevraminidaze (NA) in hemaglutinina (HA) ter opravljajo bistveno vlogo v razmnoževanju virusa. Hemaglutinin omogoča zlepljanje eritrocitov ter pripenjanje in prodiranje virusa na/v celice gostitelja. Nevraminidaza pa ima po dosedanjih spoznanjih osrednjo vlogo pri sproščanju virusov iz okužene celice (1,2,3).

1.2. Vrste virusa influence

Virologi delijo viruse influence na 4 vrste (rodove):

Virusi influence-A: Ta vrsta virusov influence je ljudem najnevarnejša. Njihov genom predstavlja enojna vijačnica RNK iz 8 segmentov, ki se močno razlikujejo po svojih antigenskih značilnostih. Le-ti pogosto mutirajo in se premeščajo. Posamezne podvrste običajno napadajo le specifično vrsto gostitelja, saj so nanjo prilagojeni. Virusi influence-A lahko okužijo sesalce (ljudi, svinje, konje, mačke-divje in domače, vodne sesalce) in številne ptičje vrste. Primarni rezervoar vseh virusov influence-A so ravno vodne ptice in ptice obrežnih področij in kot kažejo podrobnejše primerjalne genetske raziskave, se je filogenetski prednik vseh današnjih virusov pojavil ravno med vodnimi pticami (najverjetneje racami ali čigrami).

Pri tipizaciji virusov influence-A je pomembno ugotavljanje in razlikovanje antigenskih značilnosti njihovih površinskih beljakovin – glikoproteinov nevraminidaze (NA) in hemaglutinina (HA). Trenutno lahko ločijo 16 različnih podvrst virusa A glede na hemaglutinin in 9 podvrst glede na nevraminidazo. Znotraj ene same podvrste se tako lahko pojavljajo različni sevi (3).

Za ustrezno identifikacijo je potrebno natančno poimenovanje virusov v dogovorjenem zaporedju:

- kraj izolacije,
- zaporedna številka izolata (seva)
- leto izolacije
- ime podvrste glede na hemaglutinin in nevraminidazo.

Primeri: A/Hong Kong/1/68(H3N2); A/California/7/2004(H3N2)

Sevi, ki so bili izolirani iz živali (torej nečloveški sevi) vsebujejo za imenom vrste tudi navedbo gostitelja.

Primeri: A/duck/Ukraine/1/63 (H3N8); A/equine/Miami/2/63 (H3N8) (3,6).

Za ljudi so najpomembnejše naslednje podvrste virusa influence A: glede na hemaglutinin (H1, H2, H3 in H5), glede na nevraminidazo (N1 in N2).

Virusi influence-B: tudi njihov genom ima 8-segmentno, enovijačno RNK. Prizadenejo le ljudi in niso tako virulentni.

Delijo jih v dve podvrsti in sicer B/Victoria in B/Yamagata (3).

Virusi influence-C: za razliko od virusov influence –A in –B imajo genom sestavljen iz 7 linearnih enovijačnih segmentov RNK. V svoji ovojnici imajo glikoprotein HEF (površinski-Hemaglutinin-Esteraza-Fuzijski-protein), ki virusom omogoča tako pripenjanje na celice gostitelja, prodiranje vanje (fuzijo), kot tudi poznejše sproščanje novonastalih virusov iz okuženih celic. Z virusi influence-C se okužijo lahko ljudje in prašiči, vendar kot povzročitelji bolezni ne igrajo bistvene vloge, saj lahko izzovejo le obolenja blagih oblik.

Trenutno ne poznamo nobenih podvrst virusov influence-C.

Togavirusi: njihov genom sestavlja 6 linearnih enovijačnih segmentov RNK. Ne okužijo ljudi, najdemo jih v klopih, komarjih in nekaterih sesalcih (mungih). Navajamo jih le kot predstavnike družine ortomiksovirusov, ki pa pri gripi ne igrajo nobene vloge (3,4).

1.2.1. Antigeni odmik

Pogoste mutacije nukleotidov na kodirajočih delih genoma, ki vsebujejo zapis za glikoproteina hemaglutinin (HA) in nevraminidazo (NA) imenujemo antigeni odmik (antigenic drift). Takšne mutacije imajo za posledico spremembe površinskih antigenov virusov influence. Lahko se zgodi, da obstoječa človeška protitelesa novih antigenov ne prepoznajo, četudi so zanje pogosto značilne le minimalne strukturne spremembe, zato lahko pride do okužbe z novo varianto virusa gripe. Človek takšne okužbe s številnimi različicami virusa gripe doživi in preboli večkrat v življenju, beležimo pa jih kot epidemije in regionalno omejene izbruhe bolezni (3).

1.2.2. Antigeni premik

V primeru, ko je organizem naenkrat okužen z dvema podvrstama/variantama virusa influence (dvojna okužba), obstaja možnost, da v okuženi celici ob sestavljanju na novo proizvedenega genetskega »materiala« v virione pride do prerazporeditve genetskih segmentov (2 x 8 segmentov RNK) (ang. gene reassortment; nem. Neuarrangement). Prerazporeditev genov lahko poteče tako v človeškem organizmu, kakor tudi pri drugih gostiteljih, kot so na primer ptice ali prašiči. Teoretično obstaja $2^8 = 256$ kombinacij takšnih pre-

razporeditev. Večje spremembe virusnega genoma, imenovane antigeni premik, se na srečo dogajajo razmeroma redko. Vendar pa zaradi nastanka novih virulentnih virusov, za katere so značilni novi površinski antigeni, zoper katere ljudje še niso razvili protiteles, obstaja resna nevarnost pandemij. V takšnih primerih govorimo pravzaprav o mutacijah virusa influence in v zadnjih stoletjih so zabeležili kar nekaj velikih epidemij in pandemij, ki so prizadele evropsko in svetovno populacijo:

- 16. in 17. stoletje pogoste (na nekaj let) epidemije gripe v Angliji in večjem delu Evrope,
- 18. stoletje epidemije v Rusiji in Vzhodni Evropi, pa tudi Severni in Južni Ameriki,
- 19. stoletje epidemija v Rusiji, vzhodni Evropi in Srednji Evropi (razprave o tem, ali so bili povzročitelji bakterije ali virusi), do sedaj najboljsežnejša in najtežja pandemija influence, tako imenovane »španske gripe« v Evropi in svetu, za katero je obolelo 700 milijonov ljudi, število umrlih pa ocenjujejo na 20 do 50 milijonov(!). Izvor bolezni je bil najverjetneje v ZDA., prvič so dokazali virus influence (vrste A, B in C) epidemija »azijske gripe«, ki je povzročila okrog 1 milijon smrtnih žrtev,
- 1918-1923 epidemija »Hongkongške gripe«; 3/4 do 1 milijon mrtvih,
- 1933 epidemija »Ruske gripe«; okrog 3/4 milijona mrtvih (3,5).
- 1957/1958
- 1968/1969
- 1976/1977

1.3 Nevarnost prehoda med vrstami

Ptičji virus gripe H5N1 zaenkrat le izjemoma prehaja s človeka na človeka, vendar pa obstaja možnost, da tako sposobnost pridobi. Zaradi visoke smrtnosti po okužbi, predstavlja taka možnost veliko grožnjo človeštvu.(7)

Hemaglutinini sevov ptičjih virusov influence prepoznajo specifične sladkorne verige glikoproteinov izraženih na površini celic prebavnega trakta ptic, hemaglutinini človeških sevov pa specifične vezi v sladkorni verigi glikoproteinov epitelnih celic respiratornega trakta. Obema vrstama sevov omenjene interakcije omogočajo pritrjevanje ob vdoru v celice gostitelja. Celice prašičjega sapnika pa izražajo oba specifična tipa vezi glikoproteinov $\alpha 1,3$ in $\alpha 1,6$ in zato lahko služijo kot idealno »delovno okolje« za nastanek novih virusov z antigenim premikom (prerazporeditev genov v »dvojno okuženem« prašiču). Takšen »uspešen« stik s prašičem bi imel lahko za človeka usodne posledice.

Obstaja tudi možnost, da se z virusom ptičje gripe H5N1 okuži prašič, v njegovih celicah pa pride po okužbi do antigeneskega odmika (mutacije), ki bi bila lahko usodna za prehod v človeka.

Ker je v zelo redkih primerih že prišlo do neposredne okužbe/prehoda virusa aviarne influence H5N1 s ptice na človeka, je možno tudi to, da bi se antigeni premik zgodil kar v človeku (z dvojno okužbo), ali pa, da bi po okužbi samo z virusom H5N1 v njegovih respiratornih celicah prišlo do genskega odmika. V obeh omenjenih primerih pa bi moral novi virus pridobiti možnost prenosa s človeka na človeka.(4)

Strokovnjaki se danes ne sprašujejo več, ali bo do razvoja visoko virulentnega, človeštvu nevarnega virusa influence-A prišlo, temveč kdaj in kje in kako bi njegovo nevarno širjenje čim prej omejili, oziroma preprečili.

2.1 Širjenje aviarnе influence

Trenutno največjo pozornost in ukrepe posvečajo ravno močno patogenemu virusu aviarnе influence H5N1, ki so ga prvič izolirali leta 1996 na farmi gosi v provinci Guandong na Kitajskem. Že naslednje leto (1997) je bila dokazana okužba 18 ljudi v Hong Kongu, od katerih jih je 6 umrlo.

V prvem valu se je virus širil po jugovzhodni Aziji (sredina leta 2003 do marca 2004) med perutnino, poročali pa so tudi o posameznih okužbah in smrtnih primerih med ljudmi.

V drugem valu (od junija do novembra 2004) so ugotavljali, da postaja virus vse bolj smrtno nevaren za sesalce, poročali pa so tudi o smrtnosti med divjo vodno perjadjo, ki je naravni rezervoar bolezni.

Avgusta 2004 so Kitajci zabeležili omejeno okužbo prašičev z virusom H5N1, oktobra pa je virus prizadel tigre v živalskih vrtovih na Tajskem. Ravno tako v oktobru so v Evropi (Bruselj) potrdili okužbo dveh orlov, ki so ju ilegalno uvozili s Tajske, s tem močno patogenim virusom. Istega meseca so ugotovili, da domače race lahko predstavljajo »tihi rezervoar«, saj so lahko odporne prenašalke virusa, ki ga v velikih količinah z izločki spuščajo v okolico. Istočasno so poročali tudi o posameznih smrtnih primerih med ljudmi, predvsem na Tajskem in v Vietnamu.

V tretjem valu, od decembra 2004 do konca oktobra 2005 (datum poročila WHO) pa so poročali tako o izbruhih ptičje gripe v posameznih azijskih državah (Indonezija, Tajska, Vietnam, Kitajska), kot o njenem nadzoru (Malezija). V juliju so na Kitajskem odkrili obstoj še virulentnejšega seva virusa H5N1 ter pričeli omenjati možnost širitve po zimskih selitvenih poteh ptic. Domneve so se praktično potrdile, saj so okuženost ptic do oktobra dokazali nato v Rusiji (Zahodna Sibirija, v več regijah), Kazahstanu, Tibetu, Mongoliji, Turčiji, Romuniji in na Hrvaškem. Istočasno so iz azijskih držav poročali tudi o okužbah ljudi, med katerimi je do začetka novembra znanih skupaj 125 primerov, od tega 64 smrtnih (Kambodža, Indonezija, Tajska Vietnam). (7,8,9) Raziskave so potrdile verjetnost prehoda virusa med ljudmi (hči-mati) s smrtnim izidom na Tajskem, ki pa se je zgodil že septembra 2004 (7).

Kljub poginu in pokončanju približno 150 milijonov ptic ocenjujejo, da je virus aviarnе influence (H5N1) endemično prisoten na več področjih v Indoneziji in Vietnamu, ter na posameznih področjih Kambodže, Kitajske, Tajske in verjetno tudi Laosa. Nadzor nad boleznijo med perutnino bo po pričakovanjih trajal še nekaj let (1).

2.2 Preventivni ukrepi

Ptice obvodnih področij vzhodne Azije, pogosto divje race, so naravni rezervoar in prenašalke virusa visoko patogene aviarnе influence (Highly Pathogenic Avian Influenza). Virus lahko izločajo s slino, nosnim sekretom in fekalnimi izločki. Pogosto so le prenašalke virusa ali pa imajo blage bolezenske simptome, za domačo perjad pa je okužba močno patogena, saj že v enem dnevu lahko sproži obsežen pogin

okuženih živali. Z zimskimi migracijami ptic se je pričela bolezen širiti tudi v evropski prostor (7,10).

Ker je ob prostem gibanju divjih ptic nevarnost kontaktne ali oralno-fekalne okužbe (z okuženo vodo, hrano ali tlemi) domače perutnine povečana, velja kot prvi ukrep gojitev perutnine v zaprtih prostorih in dosledno upoštevanje strogih higienskih ukrepov. Okužba se lahko širi preko okužene opreme, kletk, vozil, krme ter obutve in oblačil zaposlenih, oziroma drugih prisotnih oseb. Visoka temperatura virus uniči, nizke temperature pa njegovo preživetje podaljšajo.

V Vzhodni Aziji predstavljajo nevarnost širjenja velike farme perjadi v ruralnih področjih ter odprte tržnice, kjer perutnino in jajca pogosto prodajajo v neustreznih pogojih. V Aziji igrajo pomembno vlogo tudi močno priljubljeni petelinji boji, saj peteline v ta namen pogosto prevažajo iz pokrajine v pokrajino ali tihotapijo preko državnih meja (10).

V Republiki Sloveniji je dolžan veterinarski inšpektor v primeru dokazane (uradno potrjene) prisotnosti aviarnе influence odrediti:

- ukrepe po potrditvi na okuženem gospodarstvu (med drugim usmrtnitev in neškodljivo uničenje vse perutnine na okuženem gospodarstvu),
- določiti okuženo območje (s polmerom najmanj 3 km) in ogroženo območje (s polmerom najmanj 10 km),
- ukrepe na okuženem območju in
- ukrepe na ogroženem območju,
- ter še vrsto drugih ukrepov, med katere sodi tudi obveščanje (11).

Veterinarska služba prične tudi z izvajanjem drugih postopkov na okuženih in ogroženih območjih (11a).

2.3 Prenos virusov aviarnе influence na človeka

Stik z obolelimi pticami ali površinami, okuženimi s perjem, slino ali njihovi drugimi izločki, predstavljajo največji dejavnik tveganja pri prenosu virusa aviarnе influence s ptic na človeka.

Način prenosa na ljudi je še vedno neznan. Kaže, da so majhni otroci še posebej občutljivi. Domnevajo tudi, da za okužbo zadostuje že vdihavanje delcev okuženega prahu ali blata.

Po drugi strani pa velja dejstvo, da več deset tisoč nezaščitenih delavcev na perutninskih farmah v Aziji ni imelo nikakršnih težav. Do sedaj je bilo okuženih premajhno število ljudi, da bi lahko podrobneje sklepali o vseh morebitnih dejavnih tveganja. (10)

Pri potovanju na področja, kjer je prisotna okuženost z aviarno influenco, priporočajo ljudem preventivno obnašanje:

- Izogibanje stikov s perutnino, tako navidezno zdravo, kot bolnimi in mrtvimi živalmi. Izogibanje farmam s perjadjo, tržnicam s perutnino in površinam, kontaminiranim s ptičjimi izločki ali iztrebki.
- Skrbno in pogosto umivanje rok z milom in vodo. Če ni na razpolago čiste vode, so za umivanje rok primerna tudi razkužila na osnovi alkohola.
- Ker virus ptičje gripe uničuje povišana temperatura, mora biti vsa hrana in jajca dobro prekuhana, oziroma prepečena. Izogibajo naj se izdelkom iz surovih ali nezadostno kuhanih jajc, kot so majoneze, omake, kreme in pene.

- Če se pri osebah, ki potujejo (so potovale) po prizadetem področju pojavijo znaki, kot so: povišana telesna temperatura s kašljem, bolečine v žrelu, ali težave z dihanjem, naj poiščejo strokovno medicinsko pomoč. Enako naj storijo, če se omenjeni znaki pojavijo do 10 dni po vrnitvi s potovanja. Pri tem naj zdravstveni osebi tudi povedo: 1) kakšne simptome imajo; 2) kje so potovali in 3) če so bili v neposrednem stiku s perutnino ali resno bolnimi osebami (12).

2.4. Simptomi okužbe

Simptomi influence se pojavijo po krajšem inkubacijskem času (nekaj ur do nekaj dni; 1-3). Običajno so nespecifični in se jih lahko zamenja z drugimi akutnimi obolenji dihal. Značilno pa je, da simptomi običajno izbruhnijo nenadoma. Najpomembnejši simptomi gripe so:

- nenaden začetek z mrazem,
- splošno slabo telesno počutje,
- visoka telesna temperatura, nad 38 °C, tudi do 40 °C,
- glavobol in utrujenost,
- solzenje,
- suh kašelj,
- suho žrelo,
- nabrekla nosna sluznica,
- bolečine v sklepih,
- včasih bruhanje ali driska.(1,5)

Simptomi nekomplicirane oblike gripe trajajo različno dolgo. Vročina popusti navadno v tednu dni, kašelj pa lahko traja tudi nekaj tednov.

V najtežji obliki lahko poteka bolezen pri (že) bolnih osebah in kroničnih bolnikih, mladostnikih in mlajših odraslih, ki imajo oslabiljen imunski odgovor ali niso bili cepljeni. Pojavi se primarna z gripo povzročena pljučnica (Influenza pneumoniae), ki se lahko že v nekaj urah konča smrtno. Ta zaplet lahko prizadene tudi nosečnice (1,13).

Drugi znani zapleti so vnetje možganov (encefalitis) ali vnetje srčne mišice (miokarditis). Ti zapleti se lahko pojavijo v vseh starostnih obdobjih, so pa precej pogostejši pri osebah s kroničnimi obolenji kot so kronične srčne in pljučne bolezni, bolezni presnove ali pomanjkanje imunskega odgovora.

Pri ljudeh so za okužbo z virusom aviarne influence H5N1 značilni ravno izrazito agresivni respiratorni simptomi s hitrim slabšanjem stanja in visoko smrtnostjo (1).

3. Zdravila, učinkovita pri okužbi z virusom Influenza-A in Influenza-B

3.1. Cepivo

Cepljenje proti gripi je primarna metoda pri zaščiti in nadzoru nad influenco.

Vendar pa je pri tem bistvenega pomena cepljenje z ustreznimi vakcino, ki vsebuje antigene takega seva/podtipa virusa gripe, ki bo pozneje okužil cepljeno osebo. Zaradi ustvarjenih specifičnih protiteles bo imunska obramba osebe uspešna. Če pa bo oseba okužena z njej neznanim virusom gripe, obstaja velika verjetnost obolevnosti (razvoja kliničnih znakov gripe).

Kakšen podtip virusa aviarne influence H5N1 naj bi postal močno virulenten za ljudi ni znano, zato trenutno tudi ni možna oziroma smiselna priprava cepiva proti ptičji gripi, ki grozi človeštvu. Nekaj držav sicer raziskuje in razvija vakcino proti virusu H5N1, vendar naj bi bilo zanesljivo cepivo razvito in dostopno šele nekaj mesecev po izbruhu epidemije (pandemije) (1).

Določene skupine ljudi okužba z virusom gripe, oziroma možni zapleti, pridruženi gripi, bolj prizadene (kronični bolniki – tudi otroci od 6. meseca starosti dalje, posebno tisti s pljučnimi in srčno-žilnimi boleznimi, boleznimi presnove, starostniki, osebe z imunsko pomanjkljivostjo, zdravljenje s kemo- ali radioterapijo in malignomi). Cepili naj bi se tudi družinski člani starostnikov in kroničnih bolnikov, da ne bi virusa zanesli v domače okolje. Cepljenje priporočajo tudi nosečnicam zlasti proti koncu nosečnosti, doječim materam in otrokom, zlasti šolarjem. Smiselno je tudi cepljenje vseh tistih ljudi, ki so ob svojem delu stalno v stiku s tujimi ljudmi in katerih odsotnost z dela zaradi gripe bi ohromela dejavnost (14,15).

Približno 14 dni po vakcinaciji ustvari cepljena oseba ustrezen titer protiteles.

Ker so virusi za (mrtvo) vakcino gojeni na zarodnih piščančjih celicah (v oplojenih kokošjih jajcih), je cepljenje kontraindicirano osebam, ki so preobčutljive na jajčne beljakovine. Ravno tako je vakciniranje kontraindicirano osebam z znano preobčutljivostjo na cepivo.

Sicer pa so reakcije na vakciniranje (običajno i.m., v deltoidno mišico nadlakti) običajno redke (občutljivost na mestu apliciranja, skeleča mišica, povišana telesna temperatura in slabše počutje). Hude alergične reakcije so zelo redke (15).

Ob vakciniranju z ustreznim cepivom je učinkovitost cepljenja pri zdravih osebah, starih do 65 let kar 70 – 90 %. Tudi pri otrocih od 1 do 15 let starosti je učinkovitost podobna (77 – 91 %) (15).

Od leta 2003 je v prometu (ZDA) tudi vakcina v obliki pršila za nos (FluMist^R), ki pa vsebuje oslABLJENE žIVE viruse influence (LAIV = Live Attenuated Influenza Vaccine) (15,16).

3.2 Zdravila proti virusom influence

Nabor zdravil z delovanjem na viruse influence A in B je relativno majhen.

Znana sta zaviralca ionskih kanalov amantadin in rimantadin, ki delujeta na beljakovino matriksa M2. Učinkovito delujeta le na podtipa virusov influence-A. V naši državi trenutno nobeno zdravilo z omenjenima učinkovinama nima dovoljenja za promet. Še pred nekaj leti je bilo pri nas registrirano zdravilo z amantadinom –Symmetrel, ki pa je bilo namenjeno zdravljenju Parkinsonove bolezni (terapevtska indikacija).

Amantadin je v prometu za zdravljenje in kemoprofilakso (preventivno uporabo) influence-A že od sredine 60. let prejšnjega stoletja, od leta 1976 pa je v ZDA v uporabi za zdravljenje in kemoprofilakso Influence-A pri odraslih in otrocih, starejših od enega leta.

Rimantadin je v prometu od leta 1993, ravno tako za zdravljenje in kemoprofilakso influence –A pri odraslih in profilakso pri otrocih (17).

Zanamivir in oseltamivir sta novejši učinkovini, visoko selektivna zaviralca nevraminidaze, encima na površini virusa influence. Preprečujeta sproščanje novo nastalih virusov influence iz okuženih celic in s tem nadaljnje okužbe novih celic. Obe učinkovini delujeta na viruse influence-A in influence-B. Zanamivir je namenjen zdravljenju influence pri osebah, starejših od 7 let, oseltamivir pa zdravljenju oseb od 1. leta starosti in preventivni uporabi pri osebah, starejših od 13 let. Na tržišču sta se pojavila konec prejšnjega stoletja, leta 1999 (17,18).

3.2.1. Indikacije za uporabo

Za vsa navedena zdravila je pomembno, da jih je v primeru zdravljenja simptomov influence potrebno pričeti čim hitreje, oziroma takoj, ko se simptomi influence pojavijo. Zdravljenje je potrebno pričeti v roku dveh dni po pričetku simptomov. Učinek zdravil se odrazi v zmanjšani jakosti simptomov influence in v skrajšanju trajanja bolezni za približno en dan.

Študije so opravljali v glavnem na bolnikih z nekomplikirano obliko influence, tako da so podatki o učinkovitosti teh zdravil v primeru komplikacij po okužbi z virusom influence (napr. bakterijska ali virusna pljučnica, poslabšanje kronične bolezni) omejeni (17).

Da bi zmanjšali pojav na zdravila odpornih oblik virusov influence - A, je potrebno zdravljenje z amantadinom in rimantadinom prekiniti takoj, ko je to klinično upravičeno, običajno po 3 do 5 dneh zdravljenja ali pa po 24 do 48 ur po prenehanju simptomov.

Priporočeno trajanje zdravljenja z zanamivrom in oseltamivrom pa je 5 dni.

3.2.2. Preventivna uporaba

Proizvajalci opozarjajo, da preventivna uporaba omenjenih antirotikov ni zamenjava za cepljenje proti gripi.

Amantadin in rimantadin sta oba učinkovita v 70 do 90 % pri preprečevanju okužbe z virusom influence-A. Poleg zaščite pred gripo omogočata ob stiku osebe z virusi influence in subklinični infekciji tudi razvoj protiteles in s tem pridobitev imunosti zaščitene osebe. Omenjeni učinkovini tudi ne motita razvoja protiteles po cepljenju proti gripi.

Od zaviralcev nevraminidaze se le oseltamivir uporablja preventivno, čeprav sta se v študijah obe učinkovini izkazali kot učinkoviti (nad 80 %). Niso pa znani podatki o uspešnosti učinkovin v primeru zaščite oseb s hudim pomanjkanjem imunosti.

Preventivno naj bi zdravila jemale predvsem naslednje osebe oziroma skupine:

- osebe s povečanim tveganjem (kronični bolniki, starostniki, oskrbovanci domov starejših občanov), ki so bile vakcinirane šele po izbruhu influence,
- skrbniško osebe za osebe s povečanim tveganjem,
- osebe s pomanjkljivo imunostjo,
- druge osebe (po zdravnikovi presoji).

Odporni/rezistentni sevi virusov influence-A so s se pojavili približno pri tretjini oseb, ki je jemala amantadin. Rezistentni sevi so križno odporni na rimantadin. Rezistentni sevi pa se niso pokazali kot močnejše virulentni (17).

Odpornost virusov na amantadanski učinkovini ne zmanjša učinkovitosti zaviralcev nevraminidaze.

Navzkrižno odpornost med mutiranimi virusi influence-A, ki so odporni proti zanamivirju in tudi oseltamivirju so opazovali »in vitro«. Za popolno oceno tveganja pojava rezistence in navzkrižne rezistence v klinični uporabi še ni na voljo dovolj podatkov.(18)

Najnovejša poročila pa omenjajo tudi odkritje na oseltamivir odporne- ga virusa (22).

3.2.3 Odmerjanje zdravil proti virusom influence amantadin (Symmetrel^R) (17,19)

Odmerjanje: (zdravljenje in preventivna uporaba)

odrasli (13-64 let)	2 x 100mg/dan
otroci (1-6 let)	5mg/kg tel. teže, do 150 mg v dveh dnevni odmerkih
otroci (7-9 let)	5mg/kg tel. teže, do 150 mg v dveh dnevni odmerkih
otroci (10-12 let)	2 x 100mg/dan
starostniki (nad 65 let)	do 100 mg/dan

Zdravilo ja v obliki tablet (100mg) in raztopine-sirupa (50mg/5ml).

Zmanjšano odmerjanje je priporočeno za osebe z zmanjšanim delovanjem ledvic (clearance $\leq$ 50 ml/min).

rimantadin (Flumadine^R) (17,20)

Odmerjanje: zdravljenje

odrasli (13-64 let)	2 x 100mg/dan
starostniki (nad 65 let)	100 mg/dan

preventivna uporaba

odrasli (13-64 let)	2 x 100mg/dan
otroci (1-6 let)	5mg/kg tel. teže, do 150 mg v dveh dnevni odmerkih
otroci (7-9 let)	5mg/kg tel. teže, do 150 mg v dveh dnevni odmerkih
otroci (10-12 let)	2 x 100mg/dan
starostniki (nad 65 let)	100 mg/dan

Zdravilo ja v obliki tablet (100mg) in raztopine-sirupa (50mg/5ml).

zanamivir (Relenza^R) (17,18,21)

Odmerjanje: zdravljenje

odrasli (13-64 let)	2 x 10mg/dan
otroci (7-9 let)	2 x 10mg/dan
otroci (10-12 let)	2 x 10mg/dan
starostniki (nad 65 let)	2 x 10mg/dan

Zdravilo v obliki praška (10mg) v kapsulah se inhalira s pomočjo turbohalerja. Zaradi načina uporabe zdravilo ni primerno za osebe, mlajše od 7 let. Uporabe tudi ne priporočajo osebam z boleznimi dihal, oziroma le pod strokovnim nadzorom in ob možnosti takojšnje uporabe bronhodilatatorja (21).

oseltamivir (Tamiflu^R) (17,18, 23)

Odmerjanje: zdravljenje

odrasli	2 x 75mg/dan
otroci (do 15 kg)	2 x 30mg/dan
otroci (od 15 do 23 kg)	2 x 45mg/dan
otroci (od 23 do 40 kg)	2 x 60mg/dan
otroci (nad 40 kg)	2 x 75mg/dan
starostniki (nad 65 let)	2 x 75 mg/dan

preventivna uporaba

odrasli in otroci nad 13 let	75 mg/dan do 6 tednov
------------------------------	-----------------------

Zdravilo je v obliki kapsul (75mg) in praška za pripravo peroralne suspenzije (39,4mg učinkovine/1g praška; po razredčenju 12mg/ml).

Aktivna učinkovina je oseltamivir karboksilat, ki nastane v glavnem po hidrolizi v jetrih iz predzdravila-estra.

Prilagajanje odmerkov je priporočljivo za odrasle z močno zmanjšanim delovanjem ledvic.

3.4 Opozorila: nosečnost, dojenje, neželeni učinki

V študijah na živalih sta se obe učinkovini adamantanskega tipa izkazali kot škodljivi za plod in teratogeni, za njuno delovanje na človeški plod/nosečnice pa ni zadostnih podatkov. Zato je uporaba v nosečnosti dovoljena le, če možna korist za nosečnico prevlada nad tveganjem za plod.

Za uporabo oseltamivirja med nosečnostjo ni dovolj podatkov, zato je njegova uporaba upravičena le v nujnih primerih, ko pričakovana korist za mater upravičuje tveganje za plod.

Pri zanamivirju pa obstaja relativno majhno tveganje za plod.(23)

Pri vseh štirih učinkovinah se dojenje v času njihove uporabe odsvetuje.

Neželeni učinki so najpogostejši pri amantadinu. Najpogostejši so antiholinergični učinki (motnje vida, zmedenost, motnje pri uriniranju, halucinacije, gastrointestinalne motnje, suha usta). Redkeje se pojavljajo: izguba spomina, zaviranje centralnega živčnega sistema, vpliv na srce (popuščanje), pojav depozitov v roženici in druge motnje vida, dispnea, hiperkinezija, povišan krvni tlak, levkopenija in nevtropenija, psihoze, kožni osip, motnje govora ter samomorilske misli in poizkusi.

Rimantadin ima manj neželenih učinkov, ki pa pogostejše prizadenejo starejše osebe. Pozorni moramo biti predvsem na učinke na centralno živčevje (pomanjkanje zbranosti, težave s spanjem, zmedenost, glavobol, nervoza, neobičajna utrujenost) ter na delovanje na prebavila (suha usta, izguba apetita, slabost, bolečine v trebuhu, bruhanje) (23).

Neželeni učinki zanamivirja so povezani z jemanjem zdravila v obliki inhalacij. Bronhospazem nastopi lahko predvsem pri osebah z astmo ali kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), možne so alergijske reakcije z edemom ust in žrela, pa tudi aritmije.

Pri oseltamiviru pa navajajo naslednje možne neželene učinke: bronhitis, težko dihanje, drisko, bruhanje, bolečine v abdomnu, konjunktivitis (predvsem pri otrocih), kašelj, omotičnost, krvavitev iz nosu, utrujenost, glavobol in nespečnost (23).

4. Zaključek

Virus aviarne influence-A (H5N1) predstavlja resno grožnjo človeštvu. Trenutno ga smatrajo za povzročitelja zoonoze. Če pa bi z genskim odkom ali premikom pridobil sposobnost prehoda na človeka, bi zaradi svoje močne virulentnosti lahko povzročil pandemijo katastrofalnih razsežnosti.

Razen s preventivnimi ukrepi, nekatere na okuženih področjih že izvajajo, bi se ob izbruhu branili z antiviralnimi učinkovinami aman-

tadinskega tipa in zaviralci nevraminidaze. Pravo rešitev pa bi predstavljala šele priprava zadostnih količin ustreznega cepiva/vakcine.

5. Reference

1. WHO. Avian influenza frequently asked questions. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avian-faqs/en/index.html
2. Antworten zu Fragen betreffend Influenza-A-(H5N1)-Infektionen beim Menschen. Bundesamt für Gesundheit. <http://www.bag.admin.ch>
3. Influenza. Wikipedia, der freie Enzyklopädie. <http://de.wikipedia.org/wiki/Grippe>
4. Stožer A. Ptičji virus gripe H5N1 in možnost nove pandemije. (seminar) Univerza v Ljubljani, MF, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo. Ljubljana, 4. prosinca 2005. <http://www.dsms.net/hista/mikra/seminarji/2005-01-05%20Pticji%20virusi%20gripe.doc>
5. Geschichte der Grippe. http://web.uni-frankfurt.de/fb15/didaktik/umat/Grippe/Grippe/Geschichte_des_Grippenvirus.htm
6. Orthomyxoviruses (Influenza). <http://www.sh.lsuhs.edu/IntraGrad/micro/influenza.doc>
7. H5N1 avian influenza: timeline. World Health Organization. 28 october 2005. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/Timeline_28_10a.pdf
8. Vogelgrippe Influenza A (H5N1) – Aktueller Situationsbericht des Bundesamtes für Gesundheit (BAG). Bundesamt für Gesundheit, Bern, CH. <http://www.bag.admin.ch>
9. Influenza update. Influenza Surveillance and Risk Monitoring ECDC – European Centre for Disease prevention and Control. http://www.ecdc.eu.int/influenza/update_influenza.php
10. Ptičja gripa. PLIVAZdravje. <http://www.plivazdravje.si/?section=home&cat=t&show=1&id=11491>
11. Kokošja kuga ali Aviarne influenza (AI). Načrt ukrepov v primeru pojava aviarne influence (AI) v Sloveniji. Posodobljeno: Oktober 2005. Poglavje D: Postopek po potrditvi bolezni: 50-53. <http://www.gov.si/vurs> 11a. ravno tam; Poglavje F: Drugi postopki na okuženih in ogroženih območjih: 60-65.
12. Outbreak notice. Update: Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus in Asia. Center for Disease Control and Prevention http://www.cdc.gov/travel/other/avian_influenza_se_asia_2005.htm
13. Načrt pripravljenosti na pandemijo gripe. verzija 0.0: Priloga 1: Klinična slika gripe. RS, Ministrstvo za zdravje. <http://www2.gov.si/mz/mz-splet.nsf>
14. Vse o gripi. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. <http://www.ivz.si/ivz/novica.php>
15. Flu Vaccine (Influenza Immunization). http://www.medicinenet.com/flu_vaccination/article.htm
16. PDR Drug Information for Flumist Vaccine. http://www.drugs.com/PDR/Flumist_Vaccine.html
17. Recommendations for Using Antiviral Agents for Influenza. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/treatment/recommendations.htm>
18. <http://www.zdravila.net>
19. Drug information: Amantadine (Systemic). Medline Plus. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/print/druginfo/uspdi/202024.html>
20. Drug information: Rimantadine (Systemic). Medline Plus. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/print/druginfo/uspdi/202771.html>
21. Relenza (zanamivir for inhalation) http://us.gsk.com/products/assets/us_relenza.pdf
22. Vogelgrippe: Resistenz gegen Tamiflu. Pharmazeutische-Zeitung on line. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/pza/2005-42/pharm2.htm>
23. USP Dispensing Information (USP DI). Drug Information for the Health Care Professional. 24th ed. Thomson Micromedex, Greenwood Village, 2004.